

UNIVERSITÉ DE LYON

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE - N° 157

CONTRIBUTION

A

L'ÉTUDE DU DOSAGE DU PHOSPHORE

DANS QUELQUES MÉDICAMENTS MINÉRAUX OU ORGANIQUES

(Travail du Laboratoire de Pharmacie et Pharmacologie
(Professeur A. Leulier)
de la Faculté de Médecine et Pharmacie de Lyon.)

THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

SECTION DE PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie

Le 8 novembre 1930

PAR

MAURICE SEMPÉ

PHARMACIEN-CHIMISTE

Né le 8 juillet 1906, à La Rochette (Savoie).

TOULOUSE

IMPRIMERIE ET LIBRAIRIE ÉDOUARD PRIVAT

14, RUE DES ARTS (SQUARE DU MUSÉE)

—
1930



Digitized by the Internet Archive
in 2026

CONTRIBUTION

A

L'ÉTUDE DU DOSAGE DU PHOSPHORE

DANS QUELQUES MÉDICAMENTS MINÉRAUX OU ORGANIQUES

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen honoraire.....	M. L. HUGOUNENQ
Doyen.....	M. J. LEPINE
Assesseur.....	M. ROLLET

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUGAGNEUR, CAZENEUVE, ROQUE, LANNOIS, HUGOUNENQ, ROCHET, BARRAL

PROFESSEURS

Cliniques médicales.....	}	MM. PIC
Cliniques chirurgicales		PAVIOT
Clinique obstétricale et Accouchements.....		TIXIER
Clinique ophtalmologique.....		BERARD
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....		VORON
Clinique neurologique et psychiatrique.....		ROLLET
Clinique des maladies des enfants.....		NICOLAS
Clinique des maladies des femmes.....		LEPINE (J.)
Clinique d'oto-rhino-laryngologie.....		MOURIQUAND
Clinique des maladies des voies urinaires.....		VILLARD
Clinique chirurgicale, infantile et orthopédie.....		COLLET
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie.....		GAYET
Chimie biologique médicale.....		NOVE-JOSSERAND
Chimie organique et Toxicologie.....		CLUZET
Matière médicale et Botanique.....		FLORENCE
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.....		MOREL
Anatomie.....		BRETIN
Histologie.....		GUIART
Physiologie.....		LATARJET
Pathologie interne.....		POLICARD
Pathologie et Thérapeutiques générales.....		DOYON
Anatomie pathologique.....		FROMENT
Chirurgie opératoire.....		CADE
Médecine expérimentale et comparée et bactériologie.....		FAVRE
Médecine légale.....		PATEL
Hygiène.....		ARLOING (F.)
Thérapeutique.....		MARTIN (Etienne)
Pharmacie et Pharmacologie.....		COURMONT (P.)
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....		SAVY
		LEULIER
		PIERY

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours de Pathologie externe.....	MM. VALLAS
— — — Propédeutique de gynécologie.....	CONDAMIN

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Anatomie topographique.....	MM. THEVENOT (Léon)
Puériculture et hygiène de la première enfance.....	RHENTER
Chirurgie expérimentale.....	TAVERNIER
Applications du radium.....	NOGIER
Stomatologie.....	TELLIER

AGRÉGÉS

MM.	MM.	MM.	MM.
NOGIER	NOEL	ROCHET (Ph.)	CIBERT
ROCHAIX	DUMAS	WERTHEIMER	EPARVIER
RHENTER	DUFOURT	GATE	GUILLEMINET
MAZEL	DEVIC	BERNHEIM	MORENAS
SANTY	GABRIELLE	DECHAUME	ROCHE
CHALIER (André)	MANCEAU	POLLOSSON	REBATTU (Ch.)
CHALIER (Joseph)	MARTIN (Joseph)	CHAMBON	

M. BAYLE, Secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. le Professeur A. LEULIER, *Président*.
M. le Professeur A. MOREL; M. le Professeur Ph. BRETIN
M. le Professeur agrégé P. MANCEAU

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

UNIVERSITÉ DE LYON

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE - N° 157

CONTRIBUTION

A

L'ÉTUDE DU DOSAGE DU PHOSPHORE

DANS QUELQUES MÉDICAMENTS MINÉRAUX OU ORGANIQUES

(Travail du Laboratoire de Pharmacie et Pharmacologie
(Professeur A. Leulier)
de la Faculté de Médecine et Pharmacie de Lyon.)

THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

SECTION DE PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie

Le 8 novembre 1930

PAR

MAURICE SEMPÉ

Pharmacien-chimiste,

Ex-préparateur à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Toulouse,
Diplômé d'Études hydrologiques.

Né le 8 juillet 1906, à La Rochette (Savoie).

TOULOUSE

IMPRIMERIE ET LIBRAIRIE ÉDOUARD PRIVAT

14, RUE DES ARTS (SQUARE DU MUSÉE)

1930



A LA MÉMOIRE VÉNÉRÉE DE MON PÈRE

En témoignage de pieux souvenir.

A MA MÈRE

*Ce m'est une bien grande joie de
lui dédier ces quelques pages pour
lui exprimer mon immense affection
et pour la remercier un peu de son
inépuisable amour.*

A MES GRANDS-PARENTS

A MES PARENTS

A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. LEULIER

PROFESSEUR DE PHARMACIE ET PHARMACOLOGIE

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

A MES JUGES :

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. MOREL

PROFESSEUR DE CHIMIE ORGANIQUE ET DE TOXICOLOGIE

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

MONSIEUR LE PROFESSEUR PH. BRETIN

PROFESSEUR DE BOTANIQUE ET DE MATIÈRE MÉDICALE

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ
P. MANCEAU

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

A MES MAITRES

DE LA

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

DE TOULOUSE

AVANT-PROPOS

Au seuil de ce modeste travail, je tiens à exprimer ma respectueuse gratitude à tous ceux qui m'ont donné les moyens de l'accomplir.

Tout d'abord, M. le Professeur Leulier, qui a bien voulu m'en indiquer le sujet et m'aider de sa haute expérience.

C'est avec plaisir que je me rappellerai mon séjour dans son laboratoire à l'hôpital militaire Desgenettes. Dans une atmosphère de bonne camaraderie on y besogne avec entrain et je n'oublierai pas les moments, où faisant trêve aux manipulations, nous écoutions d'une oreille attentive les spirituelles digressions du Maître.

Maintenant, qu'il me soit permis d'adresser mes remerciements à MM. les Professeurs Morel, Bretin et Manceau qui m'ont fait l'honneur d'accepter l'examen de ma thèse.

Enfin, je prie mes Maîtres de la Faculté de Toulouse de vouloir bien trouver ici l'expression de ma reconnaissance pour l'enseignement que j'ai reçu d'eux et pour le bienveillant intérêt qu'ils m'ont toujours porté.

INTRODUCTION

Les méthodes de dosage du phosphore sont très nombreuses.

En bio-chimie, notamment, on en trouve beaucoup qui permettent une détermination rapide et précise.

Nous avons pensé qu'il serait intéressant d'appliquer une de ces méthodes au dosage du phosphore dans les médicaments phosphorés, aujourd'hui si répandus.

Il existe bien, décrit au Codex, un procédé de dosage.

C'est un procédé ancien utilisant la précipitation du phosphore à l'état de phosphate ammoniaco-magnésien et la pesée du pyrophosphate de magnésie obtenu par calcination.

Il offre une assez grande exactitude mais présente, cependant, quelques inconvénients que nous examinerons plus loin.

Nous avons essayé d'utiliser la méthode de Neumann et la méthode voisine de Machebœuf, qui servent fréquemment au dosage du phosphore dans de faibles prises de sang, en particulier.

Ce sont là des procédés volumétriques qui conduisent, sans trop de difficulté, à de bons résultats.

En opérant sur 8 milligrammes d'anhydride phos-

phorique, en moyenne, et en soumettant à l'analyse des produits, minéraux ou organiques, nous avons réalisé des semi-micro dosages qui nous ont permis de constater le réel intérêt que présentent ces deux méthodes, pour l'essai de petites quantités de médicaments.

CHAPITRE PREMIER

LES PRINCIPAUX MEDICAMENTS PHOSPHORÉS

Il existe de multiples produits phosphorés utilisés en thérapeutique.

Nous allons examiner dans ce chapitre ceux qui ont retenu notre attention.

Étant donné l'importance du métabolisme phosphoré et la complexité de certains produits biologiques, nous aurions pu donner un développement considérable à ce paragraphe. Mais tel n'est pas notre but et nous avons surtout voulu indiquer quelques chiffres concernant leur composition et en particulier le taux en phosphore et en anhydride phosphorique.

Nous pourrions ainsi, par la suite, comparer les résultats trouvés à l'analyse avec les pourcentages théoriques.

On peut répartir les médicaments phosphorés en deux séries suivant qu'il s'agit de Combinaisons phosphorées minérales ou de Combinaisons phosphorées organiques.

I. — COMBINAISONS PHOSPHORÉES MINÉRALES.

Nous pouvons les apparenter presque tous aux *Composés oxygénés du phosphore* tellement ceux-ci occupent une large place dans ce groupe. Le phosphure de zinc, en effet, seul composé minéral non oxygéné, figurant au Codex, est un corps très peu prescrit. Voyons, donc, les composés oxygénés du phosphore :

1° *Hypophosphite de chaux* : $(\text{PO}^{\text{II}})^2\text{Ca}$.

Il contient pour 100 parties : 36,47 parties de phosphore à l'état d'acide hypophosphoreux, soit 83,52 d'anhydride phosphorique.

Il est soluble dans 6 p. environ d'eau froide.

Soumis à l'ébullition en présence d'acide nitrique étendu, l'hypophosphite de chaux se transforme lentement en phosphate.

Nous avons pensé utiliser cette propriété pour le dosage du phosphore dans l'hypophosphite, dosage que le Codex, d'ailleurs, n'impose pas. Nous n'avons obtenu qu'une transformation partielle en phosphate. Aussi, dans un nouvel essai, avons-nous eu recours au perhydrol qui nous a permis de doser intégralement le phosphore grâce à une complète oxydation.

L'hypophosphite de chaux a été introduit en thérapeutique par un médecin américain, Francis Churchill, qui le préconisa dans le traitement de la tuberculose.

On le rencontre dans plusieurs produits spécialisés, notamment dans les émulsions d'huile de foie de morue phosphatées.



Ses cristaux contiennent 60,33 d'eau de cristallisation pour 100 et 8,66 de phosphore ou 19,83 d'anhydride phosphorique.

Ce sel se dissout dans 6,7 p. d'eau à + 15° et

dans 0,4 à l'ébullition. Très efflorescent il perd 5 molécules d'eau de cristallisation à la température ordinaire. A $+100^{\circ}$ ou dans le vide à froid il perd toute son eau de cristallisation. Chauffé il devient anhydre puis fond en se transformant en pyrophosphate.

Comme tous les alcalins, il est incompatible avec les solutions d'alcaloïdes.

3° *Phosphate monocalcique*

ou encore Biphosphate de Chaux : $(\text{PO}_4)_2\text{CaH}_4 + 2\text{H}_2\text{O}$

Ce qui correspond à 22,96 de phosphore (52,58 d'anhydride phosphorique) et à 13,33 d'eau.

Chimiquement pur il n'est pas totalement soluble dans l'eau mais il est très soluble en présence d'une petite quantité d'acide phosphorique libre que contient toujours le sel commercial.

Le phosphate monocalcique tend de plus en plus à remplacer les deux autres phosphates calciques en thérapeutique, ce qui est rationnel puisqu'il est le plus soluble et puisque quel que soit le phosphate calcique ingéré ce serait sous forme de phosphate monocalcique que le produit serait absorbé.

Le phosphate monocalcique sert à la préparation du Sirop et du Vin iodotannique phosphaté : 20 gr. de Sirop ou de Vin doivent correspondre à 40 centigrammes de phosphate monocalcique.

Il ne faut pas associer au phosphate monocalcique des sels tels que tartrates, sulfates, phosphates alcalins. Dans ces conditions, en effet, le phosphate monocalcique est transformé en tricalcique et précipite.

4° *Phosphate bicalcique* : $(\text{PO}^4)^2\text{Ca}^2\text{H}^2 + 4\text{H}^2\text{O}$.

Le Codex donne comme formule $\text{PO}^4\text{H}\text{Ca} + 2\text{H}^2\text{O}$ équivalent à la demie formule habituelle.

Après exposition à l'air, à la température ordinaire, il retient 2 molécules d'eau et correspond alors à 20,93 d'eau pour cent et à 18,02 de phosphore, soit 41,27 d'anhydride phosphorique, P^2O^5 .

C'est un corps insoluble dans l'eau, facilement soluble dans les acides.

Dans l'étuve à 100° le phosphate bicalcique officinal perd peu à peu l'eau de cristallisation. Il devient lentement anhydre à 150°.

C'est en traitant ce phosphate bicalcique par l'acide chlorhydrique qu'on obtient le Chlorhydrophosphate de chaux, et par l'acide lactique qu'on prépare le Lactophosphate de chaux (dont la teneur en phosphore est, d'ailleurs, très variable).

5° *Phosphate tricalcique* : $(\text{PO}^4)^3\text{Ca}^3$.

Il renferme 20 % de phosphore c'est-à-dire 45,80 de P^2O^5 .

Il est insoluble dans l'eau mais soluble dans les acides, où il passe à l'état de phosphate monocalcique.

II. — COMBINAISONS PHOSPHORÉES ORGANIQUES.

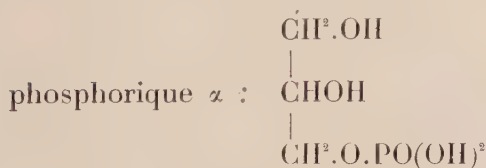
Examinons tout d'abord :

1° *L'acide glycérphosphorique et ses sels.*

Nous allons rappeler brièvement la composition chimique de l'acide glycérphosphorique, composition qui explique les différences observées dans les propriétés des glycérphosphates.

La Glycérine est un alcool tri-atômique et l'acide phosphorique un acide tri-basique.

Ils peuvent théoriquement donner un nombre considérable de combinaisons. Mais si on n'envisage que les éthers formés avec départ d'une seule molécule d'eau, deux combinaisons seulement sont possibles : l'une portant sur l'un des oxhydriles primaires de la glycérine, ce qui produit le monoétherglycérphosphorique α appelé plus simplement acide glycéro-



qui, présentant un carbone asymétrique peut exister sous deux formes actives et une forme racémique; l'autre portant sur l'oxhydrile secondaire, ce qui donne le monoétherglycérphosphorique β appelé



L'acide glycérophosphorique, α ou β , renferme encore deux fonctions alcooliques et deux fonctions acides libres. Chacune de ces deux fonctions conserve naturellement ses aptitudes réactionnelles.

La molécule d'acide glycérophosphorique se prête donc à des réactions très diverses. Les glycérophosphates, les lécithines, dérivent justement de la mise en jeu de ces réactions.

« L'Acide Glycérophosphorique du commerce » est une solution à 20 % des deux monoéthers α et β qui s'y trouvent en proportions égales.

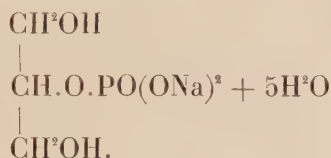
Les diéthers, s'ils s'étaient formés, auraient été saponifiés et transformés en monoéthers : ils sont, en effet, très instables lorsqu'ils ne sont pas combinés à des métaux. D'autre part, leurs sels de baryum étant insolubles, ils auraient été éliminés en même temps que l'excès d'acide phosphorique par l'eau de baryte que l'on ajoute au cours de la préparation.

L'acide glycérophosphorique, lui-même, n'a pas d'emploi comme médicament. Ce sont ses sels qui constituent le véritable mode d'administration. On prépare des glycérophosphates de fer, de lithium, de magnésium, de quinine... mais ce sont surtout le glycérophosphate de soude et le glycérophosphate de chaux qui sont les plus utilisés.

A) *Le Glycérophosphate de Soude.*

De 1908 à 1923 le produit officinal fut un mélange des sels neutres des deux isomères α et β du mono-étherglycérophosphorique. Et, comme la cristallisation était rendue difficile à cause du monoéther α , c'était une solution à 50 % qui avait été adoptée.

En décembre 1923 on a substitué à cette solution le sel disodique de l'acide glycérophosphorique β , avec 5 molécules d'eau de cristallisation :



Aucune différence thérapeutique n'a été constatée entre α et β .

Cependant, pour arriver au produit officinal, il faut éliminer tout ce qui n'est pas de l'éther β . Le rendement est donc assez mauvais, mais il serait plus mauvais encore si l'éther α ne servait à préparer le glycérophosphate de chaux.

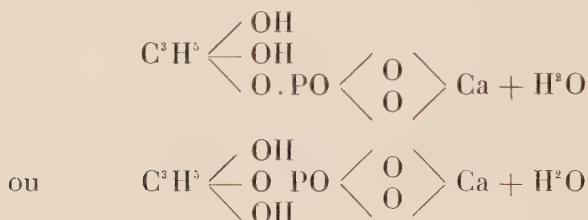
Le glycérophosphate de soude contient pour 100 p. : 70,6 de sel anhydre, soit 10,13 de phosphore, correspondant à 23,20 de $\text{P}^{\circ}\text{O}^5$ et 29,10 d'eau.

Chauffé à 150° il perd son eau de cristallisation et devient anhydre, mais il peut s'effleurir à la température ordinaire.

L'eau distillée à + 17° le dissout dans la proportion de 52,81 % (O. Bailly).

Le Codex fait déterminer le degré d'alcalinité du produit à l'hélianthine avec une solution décinormale d'acide sulfurique. (Ce titrage suppose que le glycérophosphate de soude ne renferme pas de phosphate. Dans ce cas-là, en effet, du phosphate disodique donnait aussi une réaction alcaline vis-à-vis de l'hélianthine.)

B) *Le Glycérophosphate de chaux :*



Autrefois il résultait de la saturation par la chaux de l'acide glycérophosphorique et c'était alors un mélange de monoéther α et β .

Aujourd'hui on passe généralement par le glycérophosphate de soude : on éthérifie la glycérine par l'orthophosphate acide de soude et le sel obtenu est transformé en glycérophosphate de chaux.

Le glycérophosphate de chaux, répondant aux exigences du Codex, ne doit être autre chose que le sel de calcium des monoéthers seuls et il doit contenir 31,14 % d'anhydride phosphorique et 7,89 % d'eau.

On s'accorde pour admettre que le glycérophosphate de chaux préparé par le second procédé a une composition plus complexe. Il renferme des monoéthers, des diéthers monophosphoriques, des diéthers diphosphoriques. Il est possible d'évaluer leurs pro-

portions respectives grâce à la méthode acidimétrique, en utilisant leur différence de solubilité et leur réaction particulière vis-à-vis de l'hélianthine. Ce qui domine, ce sont les monoéthers : entre 65 et 80 %, puis les diéthers monophosphoriques 7 à 15 % et enfin les diéthers diphosphoriques 3 à 8 %.

Selon Astruc, le taux en anhydride phosphorique atteint seulement 26,78 %.

Le glycérophosphate de chaux étant de composition variable, ses propriétés ne sont pas très bien définies. Notamment, la solubilité dans l'eau est très rarement complète aujourd'hui : le résidu est constitué par des sels de calcium des diéthers diphosphoriques et quelquefois par du phosphate calcique.

Par ailleurs, la courbe de solubilité du glycérophosphate de chaux est assez curieuse : il précipite de sa solution à mesure que la température s'élève. A l'ébullition, le sel devient insoluble. Si l'ébullition est prolongée, il se décompose en mettant en liberté de l'acide phosphorique.

Les glycérophosphates, introduits dans la thérapeutique en 1894 par Albert Robin, constituent aujourd'hui une des formes les plus répandues de la médication phosphorée.

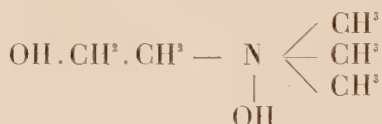
2° *Lécithines.*

Découverte par le pharmacien Goble, cette substance fut étudiée successivement par Parker, Strecker, Diakonov, Hoppe Seyler qui perfectionnèrent les méthodes de préparation et précisèrent sa composition.

La lécithine est constituée par de l'acide glycéro-phosphorique ayant ses deux fonctions alcooliques combinées à deux acides gras : le plus souvent les acides stéarique, oléique, margarique... Ces acides étant monobasiques, il faudra donc deux radicaux d'acides gras, identiques ou différents, pour saturer les deux fonctions alcooliques libres.

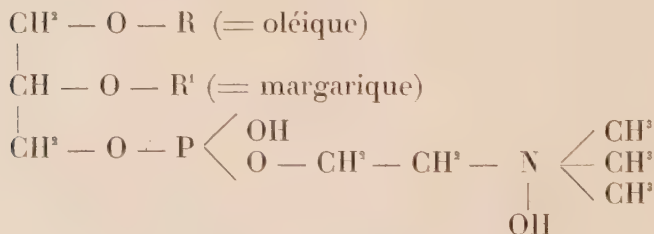
Il en résultera des acides distéaro, dioléo, dimargaré... glycérophosphoriques ou stéaro oléo, stéaro margaré... glycérophosphoriques.

Dans ces éthers acides, ainsi formés, une des deux fonctions acides se combine à une base naturelle, la choline, qui, d'après les travaux de Strecker, confirmés par Hundeshagen et Gilson, est une amine alcool



soit l'hydrate de triméthylaminoéthanol.

On peut représenter la formule de la lécithine par le schéma suivant :



Il existe un grand nombre de lécithines différant les unes des autres par la nature des acides gras qui inter-

viennent dans l'éthérification des deux fonctions alcooliques du groupe glycérique.

La lécithine pure est blanche, d'aspect cireux. Mais, à cet état, c'est une curiosité de laboratoire presque impossible à obtenir.

Habituellement, elle se présente en masse plus ou moins molle, hygroscopique, de coloration variant du jaune paille au jaune brun, plus ou moins foncé suivant la température de dessiccation.

Elle s'oxyde rapidement par suite de la fixation d'oxygène sur les doubles liaisons, ce qui amène un brunissement des zones les plus extérieures.

Elle contient 8,79 de P^2O^5 mais la teneur en phosphore est assez variable selon son degré de pureté.

3° Nucléines. Acides Nucléiniques.

Les Nucléines découvertes par Miescher sont des substances qui proviennent du dédoublement des nucléo-protéides, albumines phosphorées particulières qu'on rencontre principalement dans le noyau des jeunes cellules animales ou végétales.

Soumises à l'action du suc gastrique ou de la pepsine chlorhydrique les nucléo-protéides se dédoublent en donnant d'une part les dérivés de digestion pepsique de l'albumine correspondant au nucléo-protéide considéré, d'autre part un résidu phosphoré, insoluble dans les acides, soluble dans les alcalis, à caractère acide par conséquent et qui est une nucléine.

Les nucléines ont une teneur en phosphore plus

élevée que les substances mères : 3 à 4 % au lieu de 0,5 à 1,5.

Elles sont dédoublées par les alcalis et par la trypsine en une matière albuminoïde et en un acide nucléinique.

Les acides nucléiniques sont encore des molécules très complexes à la fois azotées et phosphorées.

Ce sont des corps insolubles dans l'eau, solubles dans les alcalis, plus riches en phosphore que les Nucléines : leur taux oscille généralement entre 8 et 10 % de phosphore, c'est-à-dire entre 18, 32 et 22,90 de P^2O^5 .

Ayant un caractère acide très net, ils donnent des sels, les Nucléinates, que l'on a cherché à introduire en thérapeutique, notamment le Nucléinate de soude dont les propriétés ont été décrites par Javillier.

On obtient les acides nucléiniques en traitant des organes détenteurs de Nucléines par un alcali et en les précipitant ensuite du liquide extractif par de l'acide chlorhydrique et de l'alcool.

Traités par l'acide sulfurique ils sont dédoublés en acide phosphorique et en une base nucléinique, qui est une base purique : Xanthine, Guanine, Adénine...

Cette présence des bases xanthiques dans les produits de décomposition des acides nucléiniques est d'ailleurs caractéristique et évite notamment la confusion avec les pseudo nucléo—protéïdes telles que la caséine et la vitelline.

4° Phytine.

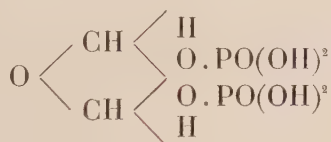
Posternack la définit comme un principe phospho-organique de réserve des plantes vertes.

Elle a été isolée par lui des grains d'aleurone où elle existe en grande quantité et des graines du *Picea excelsa* en les soumettant à l'extraction par l'eau et les alcalins et en précipitant par l'acide acétique.

On la trouve dans toutes les graines, tubercules, bulbes, rhizomes pour le développement de l'embryon.

Elle forme 50 à 70 % de phosphore total des céréales et des légumineuses.

Posternack la considéra d'abord comme un acide anhydrooxyméthylène diphosphorique



Mais en réalité c'est un sel de Chaux et de Magnésie de l'acide inositolhexaphosphorique : $(\text{C}^6\text{H}^{18}\text{O}^{37}\text{P}^6)^3\text{Ca}^5\text{Mg}$.

Par hydrolyse elle se dédouble — du reste — en inosite et acide phosphorique.

La phytine est une poudre blanche de saveur acide : la solution aqueuse de phytine rougit le Tournesol et bleuit le rouge Congo.

Elle se dissout dans l'eau distillée avec lenteur. Au bout d'une demi-heure une solution à 1 % reste encore légèrement louche.

Elle possède quelques propriétés caractéristiques :
précipité blanc, insoluble dans l'acide nitrique de densité = 1,2 avec une solution de molybdate d'ammonium dans un acide nitrique de même densité;

précipité blanc amorphe en versant de la mixture magnésienne dans une solution de phytine;

précipité bleuâtre presque insoluble dans l'acide acétique en faisant agir l'acétate de cuivre;

précipité jaunâtre avec le perchlorure de fer, précipité insoluble dans les acides minéraux.

Ces réactions permettent de caractériser la phytine et de la différencier des phosphates minéraux, des glycérophosphates et autres produits analogues.

En outre, lorsqu'on soumet la phytine à la calcination elle se comporte comme une matière organique et laisse une proportion importante de cendres dans lesquelles l'analyse permet de retrouver en abondance la chaux, la magnésie et l'acide phosphorique.

Le dosage du phosphore permet encore d'identifier la phytine et de la différencier des autres produits naturels. En effet, la phytine doit posséder une teneur en phosphore de 20,81 % soit 47,66 d'anhydride phosphorique, tandis que la teneur en phosphore des produits phosphorés naturels est très inférieure à cette valeur.

Voici, enfin, quelques chiffres qui complètent le caractère de la phytine :

Cendres	produit sec	70,28 %
	produit humide	62,10 %
Humidité		10,96 %
Solubilité dans l'eau (à + 15° + 20°).		37,30 %.

On prépare le sel de sodium de l'acide inosito-hexaphosphorique que l'on incorpore au lait des jeunes enfants.

Il existe aussi un composé ferrique, sous le nom de Ferrophytine, et dans le commerce on trouve enfin un produit voisin de la phytine : le *végéphos*.

Comme la phytine le végéphos n'est pas soluble tout de suite et il présente quelques caractères assez proches :

Cendres	{	produit sec.	68 %
		produit humide.....	60 %
Humidité			12 %

Mais la teneur en phosphore est moindre : elle atteint seulement 15 % environ soit 35 % P^2O^5 .

Nous venons d'examiner les principaux composés phosphorés utilisés comme médicaments.

On peut aussi se procurer dans le commerce de nombreuses spécialités à base de phosphore. Le plus souvent, ces spécialités le renferment sous l'une des formes que nous avons étudiées. Il nous sera donc possible de vérifier leur teneur en phosphore, si nous étions appelés à le faire, en comparant les chiffres fournis par l'analyse aux chiffres correspondant à la formule donnée par le fabricant. Nous avons, du reste, appliqué les méthodes analytiques que nous proposons au dosage de l'anhydride phosphorique dans quelques spécialités et les résultats trouvés ont été satisfaisants.

CHAPITRE II

LES MÉTHODES DE DOSAGE DU PHOSPHORE A PARTIR DES PHOSPHATES AMMONIACO-MAGNÉSIENS ET DU PHOSPHOMOLYBDATE D'AMMONIUM OU D'ALCALOÏDE.

On peut doser l'acide phosphorique par des méthodes extrêmement variées. Il est possible, en effet, de le précipiter à l'état de phosphate de plomb, d'étain, d'urane, de bismuth, de phosphate basique de fer, de magnésie, de phosphate triargentique (l'étude de ce dernier produit a été reprise récemment par L. Desbourdeaux [12]). Mais les procédés les plus classiques utilisent surtout la précipitation du phosphore soit à l'état de phosphate ammoniaco-magnésien soit à l'état de phosphomolybdate.

Nous allons examiner les diverses méthodes proposées :

1° Méthodes fondées sur la précipitation du phosphore à l'état de phosphate ammoniaco-magnésien.

Généralement le précipité de phosphate ammoniaco-magnésien $\text{PO}^{\cdot}\text{MgAm}$ — obtenu par addition à la solution de phosphate, de mixture magnésienne et de

chlorhydrate d'ammoniaque — est transformé par calcination en pyrophosphate de magnésie $P^2O^3Mg^2$ que l'on pèse¹. Il suffit ensuite de multiplier le poids trouvé par 0,637 pour avoir le pourcentage en anhydride phosphorique.

Ce procédé est celui qui a été adopté par le Codex. Nous avons déjà signalé dans notre introduction que cette méthode, malgré une bonne exactitude, présente quelques inconvénients qui en limitent l'emploi ou qui en diminuent la sensibilité.

Tout d'abord, cette méthode ne peut s'appliquer que sur une solution contenant avec l'acide phosphorique des sels alcalins ou magnésiens mais exempte d'alcalino-terreux. Dans ce cas-là, en effet, il faudrait préalablement éliminer le calcium, en particulier, sous forme d'oxalate. Le Codex l'indique bien mais il commet une erreur que M. D. Raquet [57] relève dans le *Journal de Pharmacie et de Chimie*. Après la calcination du produit obtenu par évaporation du liquide débarrassé de l'oxalate de chaux, il est nécessaire de transformer le pyrophosphate formé en orthophosphate avant d'effectuer la précipitation par la mixture magnésienne. L'acétate de soude que l'on a ajouté à la solution acétique de phosphate calcique avant l'addition de l'acide oxalique, donne bien lors de la calcination, pour la portion qui n'a pas cédé sa base à l'acide phosphorique, du carbonate de soude, mais la quantité de carbonate alcalin ainsi produite est insuf-

1. Jones et Perkins [32], cependant, se bornent à peser le phosphate ammoniaco-magnésien.

fisante pour transformer en orthophosphate tout le pyrophosphate formé. Aussi le liquide filtré, après addition à la solution aqueuse chlorhydrique du produit calciné, d'ammoniaque et de mixture magnésienne, donne-t-il après ébullition avec l'acide nitrique, un abondant précipité par le réactif molybdique.

Avant d'effectuer la précipitation par la mixture magnésienne, il faut donc transformer en orthophosphate tout le pyrophosphate produit par calcination. Et, parmi tous les procédés qui se présentent pour effectuer cette transformation, une ébullition de quinze minutes de la solution aqueuse du produit calciné avec 1/10^e de volume d'acide nitrique donne d'excellents résultats.

D'autre part, si l'on suit le mode opératoire indiqué par le Codex, le dosage exige beaucoup de temps : douze heures pour amener le phosphore à complète précipitation.

Il faut des prises d'essai assez importantes : 0 gr. 50 d'acide phosphorique, 0 gr. 50 de phosphate monocalcique, 0 gr. 50 de glycérophosphate de chaux. Ceci devient un inconvénient réel lorsque l'on doit doser et minéraliser des produits organiques contenant un faible pourcentage en phosphore, tels que des granulés de lécithine.

On doit adresser, enfin, à cette méthode, une critique plus importante : les résultats qu'elle fournit sont trop faibles, comme l'a remarqué Balarew [4]. Cela tient à ce que la précipitation du phosphate ammoniacal magnésien se fait à basse température et l'on ne peut arriver dans ce cas à des chiffres satis-

faisants que dans certaines conditions de vitesse de précipitation, de concentration en AmCl , en cathions NH^+ et alcalis, en anions SO_4^{2-} ...

Neubauer et Gooch ont montré qu'il est difficile d'obtenir le phosphate ammoniaco-magnésien à l'état pur par précipitation à froid. Celui-ci contient des phosphates de formule $(\text{PO}_4)_2\text{Mg}^2$ et $(\text{PO}_4)_2\text{Mg}(\text{NH}_4)^+$, phosphate tétra-ammonico-magnésien.

Au contraire la précipitation selon la technique de Schmitz qui est indiquée dans le *Traité de Chimie Quantitative* de Treadwell [64], conduit à des résultats précis, parce que celle-là s'effectue à *chaud* et que dans ces conditions on obtient toujours le phosphate ammoniaco-magnésien $\text{PO}_4\text{MgNH}_4\cdot 6\text{H}_2\text{O}$ pur et cristallisé, que l'on transforme ensuite en pyrophosphate.

Nous avons, d'ailleurs, mis en œuvre ce dernier procédé pour vérifier la solution titrée de phosphate disodique sur laquelle nous avons essayé la méthode de Neumann et celle de Machebœuf.

2° Méthodes fondées sur la précipitation du phosphore à l'état de phosphomolybdate.

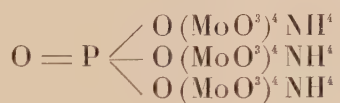
A) A PARTIR DU PHOSPHOMOLYBDATE D'AMMONIUM.

Depuis que Sonnensheim a donné son nom au réactif nitromolybdique destiné à la précipitation de l'acide phosphorique un nombre considérable de travaux ont été publiés sur cette méthode analytique. C'est en effet un procédé très intéressant.

La précipitation sous forme de phosphomolybdate d'ammonium est applicable dans tous les cas où l'acide est à l'état tribasique et en présence des métaux, des terres alcalines, de l'alumine, du peroxyde de fer. Par contre, la solution ne doit contenir ni réducteur, ni iodure, ni silice et pas trop de chlorures.

La sensibilité est assez grande, selon Eggertz [13] pour déceler nettement 0^{m/mgr.} 01 de phosphore et Wortmann [68] signale qu'un réactif molybdique additionné de pyridine permet de caractériser 0^{m/mgr.} 01 de P³O⁵ dans 10 centimètres cubes de liquide.

Enfin, le précipité jaune obtenu possède un poids moléculaire énorme par rapport à celui du phosphore entré dans sa combinaison. Si nous admettons, en effet, que le précipité jaune du phosphomolybdate d'ammoniaque sec a pour formule :



le poids moléculaire s'élève à 1877

$$(\text{O} = 16 \quad \text{Mo} = 96 \quad \text{P} = 31 \quad \text{NH}^4 = 18).$$

Le phosphore y est représenté par 31 ce qui correspond à 71 de P³O⁵ soit un pourcentage de ce dernier égal à 3,782.

Nous nous devons de signaler que suivant Lorenz [39], Baxter [3], Falk et Sugiura [18], Clarens [8], la composition du phosphomolybdate varie avec les conditions dans lesquelles il est précipité.

Posternack [54] a montré que « les résultats les plus constants sont enregistrés lorsqu'on opère en milieu formé presque exclusivement par un seul acide minéral ».

Or, la méthode de Neumann [50] que nous appliquons nécessite pour le dosage du phosphore organique une minéralisation sulfo-nitrique.

Il semble donc que nous ne nous trouvions pas dans des conditions favorables.

En réalité, l'acide nitrique s'évapore pendant l'attaque et il ne reste plus, après l'ébullition prolongée, qu'une solution de phosphate dans l'acide sulfurique, ce qui est admis, du reste, par Posternack.

L'addition ultérieure de Nitrate d'ammoniaque est un peu critiquée par ce même auteur qui lui préfère le Sulfate d'ammoniaque.

Pourtant ce Nitrate d'ammoniaque combat l'action de l'acide sulfurique qui peut non seulement retarder l'apparition du précipité mais en empêcher même la formation, s'il se trouve en trop grandes quantités (Richters [59], L. Desbourdeaux [12]).

D'autre part ce nitrate d'ammoniaque est transformé en sulfate d'ammoniaque et les résultats fournis par les divers chimistes qui ont précipité du phosphomolybdate d'ammonium selon la technique de Neumann (Mousseron [49] notamment, Machebœuf [40]) semblent bien prouver qu'il n'y a aucune perturbation sérieuse dans le dosage.

Après avoir indiqué sommairement les avantages de la précipitation de l'acide phosphorique à l'état de phosphomolybdate d'ammoniaque, nous allons signa-

ler les principales méthodes qui s'appuient sur ce complexe phosphomolybdique.

On peut distinguer trois sortes de procédés : gravimétriques, volumétriques, colorimétriques.

1) *Procédés gravimétriques.*

Carnot, dans son *Traité d'Analyse*, donne la technique imaginée par Finkener : on pèse le phosphomolybdate d'ammoniaque après séjour à l'étuve à 115° jusqu'à poids constant, afin de chasser l'eau et l'acide azotique qu'il contient. 1 gramme renferme théoriquement 0,03782 de P^2O^5 . Pratiquement selon Carnot il est préférable d'employer le facteur 0,03729 plutôt que le facteur 0,03753 indiqué par Finkener. Elek [14] a employé avec succès cette méthode.

Woy [69] par calcination légère du phosphomolybdate d'ammonium le transforme en un résidu vert noirâtre répondant à la formule : $[PO(MoO^3)^{12}]^2O^3$. C'est de l'anhydride phosphomolybdique dont 1 gr. renferme 0,03946 de P^2O^5 .

Reprenant l'idée de Riegler, Posternack [54] verse du chlorure de baryum dans une solution ammoniacale de phosphomolybdate. L'introduction du baryum a pour effet d'élever considérablement le poids moléculaire déjà respectable du phosphomolybdate d'ammonium, ce qui est de nature à permettre le dosage pondéral de dixièmes et même de centièmes de milligramme de phosphore. En effet, 1 gramme correspond seulement à 0,007597 de phosphore et à 0,0173 d'anhydride phosphorique.

Manceau, Lemeland qui ont utilisé cette méthode ont obtenu des résultats satisfaisants, récemment vérifiés encore par de nombreuses analyses biologiques, en particulier celles de M. et M^{me} Enselme [47] sur des tissus cancéreux.

S'inspirant du procédé Posternack, Raper [58] a formé du phosphomolybdate de plomb qui lui a permis de doser de très petites quantités de phosphore.

Signalons une dernière méthode pondérale : c'est celle qui, imaginée par Sonnensheim, a été reprise par Woy : on précipite le phosphore à l'état de phosphomolybdate d'ammoniaque. On en fait une solution ammoniacale dans laquelle on reprécipite le phosphore à l'état de phosphate ammoniaco-magnésien que l'on change, comme nous l'avons déjà vu, en pyrophosphate.

II. — *Procédés volumétriques.*

On peut doser l'ammoniaque ou doser le molybdène.

Dosage de l'ammoniaque. — Il peut s'opérer de trois façons différentes : ou déplacer NH_3 par un autre alcali, ou distiller, ou doser directement.

Les méthodes dites alcalimétriques sont celles où après avoir dissous le précipité de phosphomolybdate, bien lavé, dans une solution titrée d'alcali, on dose en retour l'excès d'alcali par une solution acide du même titre.

Mauermann [42] applique cette méthode en 1891 et

se sert d'une solution titrée d'ammoniaque et de coralline comme indicateur.

Plus tard, Pemberton [52] et Molinari [45] utilisent la potasse et la phtaléine du phénol. Mais la présence d'ammoniaque dans le précipité molybdique doit faire rejeter cet indicateur.

Blair [5], pour le dosage du phosphore dans le fer et dans l'acier, utilise une méthode analogue mais substitue la soude à la potasse. A. Leulier l'a appliquée et a trouvé que les résultats fournis sont trop faibles.

En 1899, 1901, 1902, Neumann fait plusieurs communications sur la méthode dont il donne en 1904 une technique définitive, que nous décrirons en détails dans le chapitre suivant.

Gregersen [25] en 1907 dissout le précipité de phosphomolybdate d'ammonium dans de la soude décimale et pour en apprécier l'excès il ajoute une quantité d'acide sulfurique égale à la quantité de soude introduite et finalement verse de la soude $\frac{N}{10}$ jusqu'à neutralité en présence de phtaléine ou de rouge de méthyle. (Nous avons essayé dans nos dosages ce dernier indicateur et nous ne lui avons pas trouvé d'avantages suffisants pour le préférer à la phtaléine.)

Heidenhain [27] en 1918 remplace le phosphomolybdate d'ammonium par le phosphomolybdate de potasse mais conserve la phtaléine comme indicateur.

Kleinmann [33] en 1919 utilise la méthode de Neumann comme microméthode, et, détail à remarquer, il lave le précipité jaune avec de l'alcool à 50°.

Pareillement en 1920 Iversen [30] applique le procédé de Neumann au dosage du phosphore dans de petites quantités de sang : 0^{cc},3 ou 0^{cc},5. Au lieu de travailler sur un volume total de 250 centimètres cubes il utilise un volume de 10 centimètres cubes et titre avec de la soude $\frac{N}{10}$ et de l'acide sulfurique $\frac{N}{10}$.

En 1927, Machebœuf [40] reprend lui aussi la technique de Neumann modifiée par Gregersen, Kleinmann et donne un mode opératoire bien étudié.

C'est Clarens [8] qui a imaginé de distiller l'ammoniac du phosphomolybdate d'ammonium pour en déduire le taux de phosphore. Mousseron [49] distille aussi NH^3 qu'il recueille dans une solution titrée d'acide, ce qui lui permet un dosage acidimétrique.

A. Leulier [38] a pensé doser directement l'ammoniac en utilisant le formol. Il s'est inspiré du principe suivant : « Si l'on met en présence un gros excès de formaldéhyde et du chlorure d'ammonium il y a formation d'hexaméthylène tétramine et mise en liberté de tout l'acide chlorhydrique » (Delépine puis Gambier et Brochet). Sa technique est décrite dans son travail intitulé « Application de la formol-titration au dosage de l'acide phosphorique précipité à l'état de phosphomolybdate d'ammoniaque. » Elle conduit à des résultats satisfaisants.

Dosage du molybdène. — Les divers procédés imaginés pour doser le molybdène du précipité jaune con-

sistent à réduire le phosphomolybdate d'ammonium.

En effet, le molybdène s'y trouve sous forme d'anhydride molybdique MoO_3 qui est extrêmement sensible aux agents de réduction.

On peut le ramener à l'état d'un sous-oxyde du molybdène dont la réoxydation par une solution titrée de permanganate de potasse apporte le principe même d'un dosage volumétrique du molybdène.

C'est ce principe qu'on trouve appliqué dans la méthode d'Emmerton [16] qui a mis à profit les observations de Pisani [53]. Il réduit le précipité phosphomolybdique par le zinc en milieu chlorhydrique. La réduction donnerait naissance au complexe $\text{Mo}^{42}\text{O}^{10}$ qui réagirait sur le permanganate selon l'équation :



Les deux auteurs qui rapportent cette méthode donnent d'ailleurs des coefficients différents pour le calcul des résultats. A. Leulier a déjà signalé qu'en utilisant même un coefficient rectifié il n'a pu obtenir que des chiffres approximatifs. Il se forme de l'acide nitreux pendant la réduction du précipité phosphomolybdique et l'on n'ignore point son action vis-à-vis du permanganate de potasse.

Vila [65] reprenant le procédé de Fontès et Thivolle réduit le phosphomolybdate d'ammoniaque par un courant d'hydrogène dans un four électrique à 700° et réoxyde par une solution $\frac{\text{N}}{400}$ de permanganate de po-

tasse en présence d'acide molybdique et d'acide phosphorique. 1 centimètre cube de la solution de permanganate correspond à 0,00538 de phosphore.

Selon la technique W. H. Thornton, H. C. Elderdice [63] inspirée par les travaux d'Ilibbert, le phosphomolybdate d'ammoniaque est dissous dans de l'ammoniaque et amené à l'état de MoCl^3 par du zinc et de l'acide chlorhydrique, à l'abri de l'air. MoCl^3 est ensuite titré avec une solution connue de bleu de méthylène qui oxyde MoCl^3 en MoCl^5 suivant l'équation.



Étant donné la couleur verte intense du molybdène pentavalent, il est difficile de saisir la teinte bleue verdâtre due au bleu de méthylène et indiquant le terme ultime de la réaction. Aussi convient-il de n'opérer que sur de petites quantités de molybdène.

La prise d'essai de phosphore ne doit pas dépasser 0,0004 gr. ce qui correspond à 0,015 de molybdène.

Javillier et Djelatides [31] utilisent la méthode Denigès : on précipite le phosphore à l'état de phosphomolybdate d'ammoniaque à chaud en milieu sulfurique et en l'absence d'acide nitrique.

La réduction se fait à l'ébullition maintenue une heure et demie. Denigès a constaté que la réduction de l'ion molybdique par le zinc et l'acide sulfurique conduit à un produit de réduction qui n'est pas constant dans sa composition (ce qui explique, peut-être, les chiffres non concordants que nous signalions plus haut, à propos de la méthode Pisani Emmerton). Au

contraire, la réduction par l'aluminium conduit à un sous-oxyde du molybdène, de constitution uniforme, et qui est d'après Denigès l'oxyde Mo^3O^5 . La réoxydation se fait comme précédemment par du permanganate titré.

III. — *Procédés colorimétriques.*

Ici aussi on réduit le phosphomolybdate avec des agents différents pour obtenir une coloration bleue intense.

Taylor et Miller [61] utilisent la phénylhydrazine.

Bell et Doisy [4] l'hydroxylamine ou mieux l'hydroquinone.

Fiske et Subarow [20] l'acide aminonaphtolsulfonique.

Bordeiano la glycine.

Denigès [11] a également donné une méthode colorimétrique. C'est la ceruléo-molybdie dans laquelle il réduit l'acide phosphomolybdique par le chlorure stanneux avec production d'un phospho conjugué molybdénique de couleur bleue, répondant à la formule $(4\text{MoO}^3-\text{MoO}^3)^2.\text{Po}^4\text{H}^3$. On compare la coloration obtenue à une gamme précédemment titrée.

Nous venons de rappeler les principales méthodes utilisant le phosphomolybdate d'ammonium. Avant de terminer cet aperçu nous allons indiquer celles qui sont issues d'un phosphomolybdate d'alcaloïde.

B) A PARTIR D'UN PHOSPHOMOLYBDATE D'ALCALOÏDE.

L'alcaloïde utilisé est presque toujours la Strychnine à cause des avantages que possède ce phosphomolybdate : son poids moléculaire est très élevé et il se présente sous forme de flocons lourds faciles à recueillir. Grégoire [26] cependant emploie la Quinine.

Dès 1909, Pouget et Chouchak [56] arrivaient à déceler 5 milligrammes d'acide phosphorique dans 100 centimètres cubes de liquide en utilisant une solution azotique de molybdate de soude additionnée de sulfate de strychnine. (A noter que la présence du baryum est une cause d'erreur, le sulfate de baryum produisant un trouble qui peut être attribué à l'acide phosphorique. Aussi Desbourdeaux se sert de strychnine cristallisée dissoute dans l'acide nitrique).

Les auteurs appréciaient d'abord l'intensité du trouble au colorimètre mais leur procédé fut repris par W. R. Bloor [6] qui en augmenta encore la sensibilité par l'emploi d'un néphélomètre.

Par ailleurs, Denigès [11] a montré qu'en utilisant des réactifs alcaloïdomolybdiques on peut doser des traces infimes d'acide phosphorique par diaphanométrie.

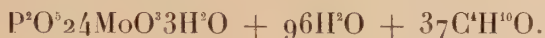
Un autre procédé colorométrique c'est celui de Tisdall [62] qui réduit le phosphomolybdate de strychnine par un ferrocyanure en présence d'acide chlorhydrique et qui apprécie la coloration produite.

Embden, Javillier, de Saint-Rat [15] opèrent gravimétriquement et pèsent le phosphomolybdate de strychnine qui contient 1,0577 de phosphore.

Roche [60] effectue un dosage volumétrique : il dissout le précipité dans la soude et en titre l'excès.

Nous terminerons cet aperçu par les méthodes de dosage du phosphore en signalant la méthode de Coppaux [10] qui provoque l'apparition d'un complexe phosphomolybdique en agitant la solution phosphorique acidulée par l'acide sulfurique ou l'acide chlorhydrique avec de l'éther et un molybdate alcalin.

Il y a formation d'un liquide non miscible à l'eau mère et de formule



1 milligramme de P^3O^5 donne une gouttelette d'un volume égal à un vingtième de centimètre cube.

Cette méthode a été appliquée sur de petites doses de phosphore par M^{me} Hinglais [29], qui a pu apprécier son intéressante précision.

CHAPITRE III

LA MÉTHODE DE NEUMANN

LA TECHNIQUE MACHEBŒUF

La Méthode de Neumann est exposée dans divers Traités d'analyse quantitative mais généralement sous une forme plus ou moins explicite¹. Il nous a paru intéressant, puisque nous avons choisi ce procédé analytique, d'en donner une description détaillée.

Voici la traduction exacte de l'article de Neumann dans les *Arch. für Physiolog.* de 1905 (et non de 1907 comme l'indiquent de nombreux ouvrages).

Principe de la Méthode. — On précipite l'acide phosphorique de la solution à l'état de phosphomolybdate d'ammonium. Ensuite le précipité lavé est dissous dans une solution de soude caustique $\frac{N}{2}$, en excès; après élimination de l'ammoniac par chauffage et complet refroidissement on titre de nouveau avec de l'acide sulfurique $\frac{N}{2}$ et de la phénolphtaléine.

Comme une molécule de phosphomolybdate d'ammoniaque ($\equiv 1$ molécule P^3O^6) exige, dans cette opé-

1. Notamment, on la trouve bien décrite dans la *Technique Chimique*, de A. Morel [48].

ration, pour être neutralisée, 56 molécules de Soude (la phénolphtaléine servant de réactif indicateur) selon la formule :



il s'ensuit que à 56 litres de solution de soude caustique à $\frac{\text{N}}{1}$ correspondent 142 grammes de P^2O^5 ; par conséquent à chaque centimètre cube de solution de soude caustique à $\frac{\text{N}}{2}$ correspondent 1.268^{m/mgrs} de P^2O^5 .

Solutions nécessaires :

Solution de nitrate d'ammoniaque à 50 %.

Solution de molybdate d'ammonium à 10 % dissous à froid et filtrée.

Solution de soude caustique à $\frac{\text{N}}{2}$ et d'acide sulfurique à $\frac{\text{N}}{2}$.

Solution alcoolique de phénolphtaléine à 1 %.

Exécution de la recherche de l'acide phosphorique. — A 150 centimètres cubes environ de solution phosphorique on ajoute 50 centimètres cubes de nitrate d'ammoniaque¹. On chauffe jusqu'à 70-80°, c'est-à-dire jus-

1. Il faut que ce dernier soit, pendant la séparation du précipité jaune, en quantité telle dans le liquide qu'environ la cinquième partie de celui-ci soit de la solution de nitrate d'ammoniaque à 50 %.

qu'à très léger bouillonnement. Après quoi, on ajoute 40 centimètres cubes de molybdate d'ammoniaque¹. On agite fortement le précipité de phosphomolybdate d'ammonium obtenu, pendant une demi-minute environ; ce faisant il s'isole en devenant plus granuleux, puis on laisse reposer un quart d'heure.

Le filtrage et le lavage ont lieu par décantation; on se sert de papier filtre mince, de préférence sans cendres, qui au cours de la dissolution ultérieure du précipité dans une solution diluée de soude caustique, se défibre facilement et se répand dans tout le liquide.

Les filtres qui ont un rayon de 5 à 6 centimètres sont employés soit plissés soit unis. Avant le filtrage on remplit le filtre d'eau glacée afin de resserrer les pores. On obtient par ce moyen, malgré l'extrême finesse du précipité, une parfaite filtration de la liqueur encore chaude. Pour décanter commodément on place le ballon² qui se trouve sur l'anneau d'un support un peu plus haut que le filtre, et en inclinant le col du ballon on fait couler sans interruption le liquide clair à travers le filtre en réglant l'afflux d'après le débit. De cette façon on peut obtenir qu'il n'arrive sur le filtre que très peu de précipité; le filtre ne doit jamais être rempli à plus des $\frac{2}{3}$ de son volume. Le lavage s'effectue de la façon suivante. On ajoute environ 150 centimètres cubes d'eau glacée au précipité resté dans le

1. 40 centimètres cubes de molybdate d'ammoniaque suffisent pour 60m/mgr. de P_2O_5 .

2. Nous avons utilisé pour nos dosages un becher en Pyrex de 200 centimètres cubes.

ballon: on agite fortement puis on laisse reposer dans l'anneau du support. Pendant ce temps on remplit aussi le filtre deux fois d'eau glacée. Puis on décante de nouveau comme ci-dessus et on répète le lavage en tout trois ou quatre fois environ jusqu'à ce que l'eau de lavage ne réagisse plus acidement au papier de tournésol¹. Maintenant on introduit le filtre lavé dans le ballon où se trouve la masse principale de la précipitation; on ajoute environ 150 centimètres cubes d'eau. On répartit le filtre à travers tout le liquide en agitant fortement et on dissout le précipité jaune en ajoutant avec une burette des petites quantités de solution de soude caustique $\frac{N}{2}$.

On remue constamment et sans chauffer jusqu'à ce qu'on obtienne un liquide franchement incolore. Ensuite on met un surplus de 5 à 6 centimètres cubes de solution de soude $\frac{N}{2}$ et on chauffe le liquide (un quart d'heure environ) jusqu'à ce qu'il ne se dégage plus du tout d'ammoniac avec la vapeur d'eau (vérification au papier de tournésol humide). Après avoir complètement refroidi sous le robinet et porté la masse liquide à 150 centimètres cubes environ le liquide est fortement coloré en rouge par addition de VI à VIII gouttes de solution de phenolphthaleïne² et l'excédent d'alcali est mesuré avec

1. Il faut veiller à ce que le lavage s'effectue sans interruption, parce que le précipité jaune n'est pas à la longue absolument insoluble dans l'eau.

2. Si le liquide ne devient pas d'un rouge intense il faut ajouter encore quelques centimètres cubes de soude $\frac{N}{2}$. Après avoir chauffé de nouveau (vérification de l'ammoniaque) la solution doit rester colorée en rouge.

de l'acide sulfurique $\frac{N}{2}$ en arrêtant l'opération juste quand la décoloration se produit. Le virage est très net.

Calcul. — Le nombre de centimètres cubes de solution de soude caustique $\frac{N}{2}$, déduction faite des centimètres cubes d'acide $\frac{N}{2}$ employés, donne, multiplié par 1,268, la quantité de P^2O^5 ‰ en milligrammes.

La méthode de Neumann telle que nous venons de l'exposer est une macro-méthode. Mais nous avons vu qu'elle a été utilisée par Iversen, Kleinmann pour doser de très petites quantités de phosphore.

Tenant compte cependant des observations de Leme-land [37] nous ne l'avons appliquée qu'à des semi-micro-dosages. Ce dernier auteur, en effet, signale les résultats moins satisfaisants qu'il a obtenus pour des doses de phosphore inférieures à 2 milligrammes, et conseille, afin d'éviter des erreurs en excès, d'opérer entre 2 et 20 milligrammes (c'est-à-dire entre 5 et 45 milligrammes de P^2O^5).

Nos prises d'essai ont été de 8 milligrammes de P^2O^5 en moyenne, et nous nous sommes servis de solutions titrées $\frac{N}{5}$, avec un volume total de 80 centimètres cubes environ.

Voici quelques remarques que nous avons faites sur l'application de la méthode de Neumann :

Après précipitation du phosphore à l'état de phos-

pho molybdate d'ammonium il est prudent de vérifier la liqueur filtrée par le réactif de Sonnensheim afin de s'assurer qu'elle ne contient plus de phosphate.

Le lavage du précipité jaune doit être poursuivi longtemps jusqu'à neutralité parfaite des eaux de lavage. Le papier de tournesol conseillé par Neumann se montre quelquefois peu sensible. On pourra utiliser avec avantage soit une solution diluée de teinture de tournesol bleu sur un centimètre cube de laquelle on recevra cinq à six centimètres cubes des eaux de lavage, soit une solution diluée de phénol phtaléine rougie par 11 gouttes de soude décinormale.

A. Leulier, dans son dosage du phosphore par formol titration, lave le précipité du phosphomolybdate d'ammoniaque jusqu'à ce que la liqueur filtrée ne donne plus qu'une teinte jaune très pâle avec le réactif de Nessler.

Nous avons pensé obtenir une meilleure décantation et un gain de temps appréciable en opérant par centrifugation. En réalité, si le précipité se rassemble parfaitement au fond du tube, le lavage demeure presque aussi long et l'on augmente les risques d'erreurs par l'obligation dans laquelle on se trouve de transvaser la solution sodique de phosphomolybdate dans un bécher, afin de chasser NH^3 par ébullition. On pourra opérer commodément par simple filtration.

Récemment, en 1927, Machebœuf [40] reprenant le procédé de Neumann ainsi que les modifications qui y furent successivement apportées, donne une nouvelle méthode de dosage alcalimétrique du phosphore.

Il divise lui-même sa technique de la manière suivante :

1° Précipitation du phosphomolybdate d'ammonium.

Elle s'opère comme dans le procédé de Neumann.

Une seule légère différence : après addition du molybdate d'ammoniaque, Machebœuf maintient encore dix minutes au bain-marie. Après quoi, il laisse refroidir et ajoute de l'alcool fort pour éviter que le précipité jaune ne grimpe le long des parois du vase.

2° Filtration.

Machebœuf utilise l'appareil de Pregl.

Il lave le phosphomolybdate avec de l'alcool à 50° qu'il aspire après décantation, en ayant soin de faire passer cet alcool de lavage sur un tampon d'amiante.

3° Dissolution du précipité.

Le lavage étant terminé (Machebœuf n'indique pas, du reste, à quel moment) le précipité, resté au fond du tube et entraîné sur l'amiante, est dissous dans quelques centimètres cubes d'ammoniaque diluée de quatre volumes d'eau.

4° Titrage du phosphomolybdate.

A la solution ammoniacale du précipité on ajoute une solution de soude titrée, en excès. On porte à l'ébullition. L'ammoniac libre se dégage ainsi que l'ammoniac fixé à l'acide phosphomolybdique.

On chauffe jusqu'à ce qu'un papier de tournesol rose humide placé dans les vapeurs ne bleuisse plus.

Il reste à titrer l'excès de soude non combinée à l'acide phosphomolybdique. Selon Machebœuf, le titrage direct ne serait pas précis par suite de la présence du gaz carbonique. Aussi, il ajoute de l'acide sulfurique du même titre que la soude précédemment versée et en quantité égale. On porte à l'ébullition pendant deux minutes environ. On met quelques gouttes de phénolphthaléine et sans laisser refroidir on apprécie l'excès d'acide par de la soude correspondante.

Après l'apparition du virage on attend cinq minutes. Le virage disparaît; on le fait réapparaître et on lit le volume de soude combiné à l'acide phosphomolybdique.

Pour une solution $\frac{N}{20}$ le nombre de centimètres cubes ainsi trouvé est multiplié par le coefficient 0,056.

Les mêmes détails opératoires que nous avons indiqués pour le procédé Neumann doivent être également observés pour la technique Machebœuf.

Il convient de noter aussi : tout d'abord que la solubilité du phosphomolybdate d'ammoniaque dans l'alcool étant plus grande que dans l'eau, des lavages trop prolongés pourraient dissoudre quelques faibles portions du précipité et diminuer par conséquent les résultats de l'analyse. La durée du lavage étant d'autant plus longue que la prise d'essai est plus riche en phosphore, il faudra donc éviter d'appliquer la technique Machebœuf à des doses importantes de phosphore.

Lorsque l'on opère la dissolution du précipité jaune

dans l'ammoniaque diluée, on a intérêt à n'utiliser que le minimum nécessaire pour solubiliser. Cet alcali, devant être chassé par la suite, on prolongerait inutilement l'ébullition.

D'autre part le virage au rouge de la phtaléine nécessite l'observation d'un délai et risque d'être mal interprété par l'expérimentateur. On doit acquérir une certaine habitude pour l'apprécier exactement.

Enfin le coefficient indiqué par Machebœuf pour le calcul du taux en $P^{\circ}O^5$ est différent de ceux qui ont été précédemment donnés. Si nous les comparons tous vis-à-vis d'une solution de soude titrée à $\frac{N}{5}$ nous avons :

pour Neumann	0,507,
pour Gregersen	0,506,
pour Iversen	0,508,
pour Machebœuf . . .	0,513 ¹ .

Le chiffre indiqué par Neumann correspond exactement au chiffre fourni par le calcul en s'appuyant sur la formule de réaction. Nous devons donc admettre que le coefficient adopté par Machebœuf découle des expériences qu'il a faites et qu'il correspond mieux, dans les conditions où se place cet auteur, aux chiffres théoriques.

1. En 1914, Heubner [28] a proposé le coefficient : 0,522 (pour une solution de soude $\frac{N}{5}$).

CHAPITRE IV

LA MINÉRALISATION SULFO-NITRIQUE SELON NEUMANN

Les médicaments phosphorés dans lesquels nous pouvons être appelés à doser le phosphore sont souvent des produits organiques.

Or, dans ce cas-là, le dosage immédiat suivant les techniques que nous venons d'indiquer est impossible.

Il faut, au préalable, détruire ces matières organiques, opérer une minéralisation.

Les procédés imaginés à cet effet sont nombreux : Calcination simple ou dans un courant d'oxygène. Calcination en présence d'oxydes terreux : Magnésie légère (Geneuil [24]), Chaux (Ar. Gautier [22], Clausmann). Acide Perchlorique Perhydrol conseillé par A. Leulier. Poudre nitratée, méthode décrite très exactement par Moreau [47]. Chlorate de potasse en milieu chlorhydrique, c'est l'ancienne méthode de Frésenius et Babo modifiée par Ogier et par Ventilesco. Procédé nitrico-magnésien : acide nitrique et magnésie (Monthulé [46]), nitrate de magnésie et magnésie (Kohn-Abrest [34]). Ce dernier procédé a été appliqué par A. Leulier au cours de ses dosages par formol-titration. Minéralisation sulfo-nitrique : C'est cette méthode que Neumann utilise et qu'il ex-

pose dans les *Arch. für Physiolog.* C'est une méthode très importante qui a été reprise, comme nous le verrons plus loin, par beaucoup de chimistes.

Puisque nous avons choisi pour nos dosages de phosphore la technique de Neumann il était rationnel que nous nous servions aussi de son procédé de minéralisation. D'ailleurs, les critiques de Baumann ne sont pas fondées, il n'y a pas perte de phosphore par volatilisation pourvu que l'opération soit conduite doucement et en présence d'un excès d'acide nitrique.

Comme l'ont montré Hillebrand et Lundell [28 bis], P. Manceau [41], il faut éviter simplement toute surchauffe inutile.

Voici la traduction de la communication de Neumann :

Principe. — Pendant toute la destruction de la substance il ne se produit pas de carbonisation parce que grâce à un agent d'oxydation puissant et qui afflue constamment, le mélange azoto-sulfurique, le carbone est oxydé complètement en acide carbonique. Or, on sait que des masses carbonisées sont beaucoup plus difficilement combustibles que la substance organique primitive. Ainsi, grâce à cette méthode, la destruction se produit beaucoup plus rapidement que par l'incinération à sec dans la coupelle de platine ou par le procédé de Kjeldahl. On procède à l'incinération dans un matras sphérique en verre d'Iéna, incliné, à tube normal de 10 centimètres environ et d'une contenance de trois quarts de litre. Au-dessus se trouve dans un anneau de porcelaine un entonnoir à robinet.

On le monte de façon que le robinet se trouve devant et que l'extrémité du tube d'écoulement, à petite ouverture, plonge dans le col du matras incliné en arrière¹. On évite de cette manière le désagrément de recevoir les vapeurs acides lors du réglage du robinet. Le tout est fixé sur un pied.

Mélange acide. — On verse lentement en agitant un demi-litre d'acide sulfurique concentré dans un demi-litre d'acide azotique concentré (de poids spécifique = 1,4).

Traitement préparatoire de la substance. — On peut employer pour l'incinération des substances sèches ou humides; même des liquides peuvent fréquemment être utilisés tels quels, s'ils ne sont pas en trop grande quantité. Cependant, il est parfois nécessaire de les concentrer d'abord. Dans ce cas on procède à l'évaporation directement dans la cornue d'incinération.

Le sang n'est incinéré qu'après évaporation.

Pour les matières riches en graisse ou en hydrates de carbone, par exemple le lait, il est à recommander d'évaporer avant l'incinération avec 1 pour 100 de solution de potasse caustique pure jusqu'à consistance sirupeuse. Sinon il arrive fréquemment que le liquide mousse et déborde². On emploie par exemple 15 cen-

1. Au cours des minéralisations que nous avons effectuées, nous avons ajouté le mélange acide en utilisant simplement une pipette.

2. Nous avons remarqué que l'on peut encore éviter la formation d'une mousse trop abondante en abandonnant, à froid et pendant quelques heures, la substance à minéraliser avec de l'acide sulfurique concentré.

timètres cubes de solution à 1 ° „ pour 25 centimètres cubes de lait. Quand on a des quantités assez grandes de lait on y mélange de façon convenable le quart d'acide azotique concentré (de poids spécifique = 1,4) et l'on évapore à feu vif jusqu'à obtention du cinquième du volume primitif.

Pour concentrer vite et quantitativement des proportions assez considérables d'urine (par exemple 500 centimètres cubes pour la détermination du fer) on fait couler d'une manière continue de petites quantités d'urine mélangée avec de l'acide azotique concentré (un dixième du volume total de l'urine) puis elle est versée goutte à goutte par l'entonnoir à robinet dans le matras d'incinération dans lequel au début de l'expérience 30 centimètres cubes d'acide azotique sont portés à l'ébullition.

Puis on règle l'égouttement de l'urine de telle manière qu'en faisant bouillir fortement le liquide il ne se produise pas une trop grande augmentation de volume (au maximum 100 centimètres cubes).

On lave ensuite matras et entonnoir avec de l'acide azotique peu dilué.

Vers la fin de l'opération on réduit la flamme, s'il est nécessaire.

Une fois qu'on a ramené par concentration le liquide à 50 centimètres cubes environ, on ajoute par l'entonnoir à robinet des quantités modérées du mélange acide et l'on incinère en suivant la méthode ci-dessous.

Dans le cas d'une recherche de fer, lorsque le produit d'incinération est devenu limpide et clair, on

continue de chauffer encore, d'une demi-heure à trois quarts d'heure, et finalement on met une quantité d'eau quintuple au lieu de triple.

Exécution de la minéralisation azoto-sulfurique. — On procède à l'incinération avec le mélange acide sous une hotte qui tire bien. On verse sur la substance, traitée éventuellement selon la manière ci-dessus décrite et placée dans le matras, des quantités modérées de mélange acide (10 centimètres cubes environ) et on la chauffe *à feu doux*. Il faut veiller spécialement à ce réglage de la flamme. Ce n'est qu'à la fin de l'incinération qu'il est bon d'augmenter la chaleur.

Si au cours de l'opération la flamme est trop forte, on a besoin de beaucoup plus de mélange acide parce qu'une partie de l'acide azotique s'en va, inutilisé, de la cornue. Or, comme il faut autant que possible dans la plupart des déterminations éviter un excès de mélange acide (en particulier pour le dosage de l'acide phosphorique), il est à recommander de régler la flamme de telle façon que l'oxydation s'effectue sans violence.

Dès que le dégagement des vapeurs nitreuses brunes se ralentit, on ajoute par l'entonnoir à robinet du mélange acide goutte à goutte et l'on continue jusqu'à ce que la réaction s'atténue et que l'intensité des vapeurs brunes paraisse diminuer.

Pour discriminer si la destruction de la substance organique est terminée, on interrompt momentanément l'arrivée du mélange acide, mais tout en continuant à chauffer jusqu'à ce que les vapeurs brunes

aient disparu et l'on observe si le liquide dans le matras s'assombrit ou même noircit encore. Dans ce cas, on laisse couler de nouveau le mélange et l'on répète au bout de quelques minutes la même épreuve.

Si, après avoir interrompu l'addition du mélange acide et chassé les vapeurs brunes, le liquide jaune clair ou incolore ne s'assombrit pas en chauffant, et s'il n'y a plus de dégagement, l'incinération est alors terminée.

Le liquide chaud peut présenter une légère teinte jaune, mais en se refroidissant il devient clair comme de l'eau.

On ajoute finalement de l'eau en quantité triple du mélange acide employé. On chauffe dix minutes environ.

La technique de Neumann pour la minéralisation des matières organiques étant une des plus employées, beaucoup d'expérimentateurs ont attaché son nom à tout procédé de destruction qui utilise l'acide sulfurique et l'acide nitrique.

Ils paraissent ainsi accorder à cette méthode une origine étrangère.

Nous allons en faire un rapide historique pour rappeler ses sources françaises.

Historique de la méthode de destruction des matières organiques par voie sulfo-nitrique.

L'idée d'éliminer les matières organiques par l'emploi des acides sulfurique et nitrique est très ancienne.

Ce sont les toxicologues les premiers qui ont été amenés à opérer cette minéralisation et parmi eux c'est Rapp en 1817 qui comprit mieux qu'on ne l'avait fait jusqu'à lui l'obstacle que la présence des matières organiques apporte à l'action immédiate et directe des réactifs chimiques.

Vers cette époque, la fréquence des empoisonnements par l'arsenic suscita de nombreuses recherches mais l'action combinée de l'acide sulfurique et de l'acide nitrique ne fut pas utilisée immédiatement.

On vit tout d'abord quelques médecins légistes faisant bouillir les matières organiques avec de l'acide nitrique pour n'aboutir en fin de compte qu'à une destruction partielle.

Puis Thénard renforça l'action de l'acide azotique par du nitrate de potasse et Orfila, en juillet 1839, arriva à carbonisation uniquement par l'emploi d'acide nitrique.

Parallèlement d'autres chimistes cherchaient à utiliser l'acide sulfurique. Barse en novembre 1840 indiqua un procédé de minéralisation faisant appel à ce seul acide.

En juin 1841 Flandin et Danger[21] décrivirent une méthode de destruction bien étudiée : la matière organique est chauffée avec l'acide sulfurique jusqu'à formation d'un charbon friable et presque sec. On ajoute après refroidissement une petite quantité d'acide nitrique qui produit la suroxydation et fait passer As_2O_3 à l'état d'acide arsénique, beaucoup plus soluble.

Nous voyons déjà apparaître au cours d'une même

minéralisation de l'acide sulfurique d'abord, puis de l'acide nitrique. Mais celui-ci n'est introduit que dans le but précis d'oxyder As^3O^3 . La carbonisation se fait pas l'acide sulfurique.

La lutte fut vive entre Orfila [51] d'une part et Flandin et Danger d'autre part.

Il nous a paru intéressant de citer quelques passages qui montreront le tour assez vif que prit cette querelle.

Orfila revendique énergiquement le procédé de minéralisation par l'acide nitrique : « A propos de la carbonisation par l'acide azotique, je suis accusé de plagiat par M. Flandin. Le lecteur va juger de la bonne foi de ce malheureux critique. Rose, Rolopp et Fischer avaient conseillé de faire bouillir les matières organiques avec l'acide nitrique pendant un certain temps mais sans arriver il s'en fallait de beaucoup à la carbonisation. » Puis, s'attaquant au procédé même de Flandin et Danger il ajoute : « Il était aisé de prévoir que l'acide sulfurique jouirait de cette même propriété (détruire les matières organiques comme l'acide nitrique) puisqu'on sait depuis un temps immémorial qu'il charbonne les substances organiques. En octobre 1840 je donnais à la Faculté de Médecine un certain nombre de séances publiques. M. Flandin était un de mes auditeurs les plus assidus. Il était présent lorsque M. Barse m'interrompit pour me prier de faire une expérience tendant à démontrer que l'acide sulfurique concentré charbonnerait du sang arsénical. L'expérience fut faite et le 4 novembre 1840 M. Barse proposa à la Société de Pharmacie d'employer l'acide

sulfurique plutôt que l'acide nitrique. Deux mois après seulement MM. Flandin et Danger annoncèrent qu'il était préférable d'avoir recours à l'acide sulfurique sans mentionner ce qui avait été fait à cet égard par M. Barse. Ceci n'a pas besoin de commentaire. »

Flandin et Danger, ainsi attaqués, prirent aussi à parti le procédé d'Orfila. « Pour n'emprunter à M. Thénard que la première partie de son procédé M. Orfila le gâta complètement. Décidément, M. Orfila est malheureux dans la tâche qu'il se donne de perfectionner les œuvres d'autrui. Il ne peut mieux faire que d'y renoncer. » Et ils concluent : « Dépossédé des méthodes qu'il appelait siennes M. Orfila a vanté celle de M. Jacquelin (utilisant le chlore) et l'a recommandée aux experts en proscrivant celle qu'a adoptée la Commission de l'Académie des Sciences (celle de Flandin et Danger). Mais les éloges de M. Orfila valent ses proscriptions. »

C'est en 1848 que l'on voit apparaître l'emploi simultané de l'acide sulfurique et de l'acide nitrique.

Filhol [19] dans sa thèse soutenue à la Faculté des Sciences indique qu'il ajoute 15 grammes d'acide sulfurique pur à 100 grammes d'acide nitrique. « Par ce moyen, écrit-il, la combustion du charbon qui est presque toujours le résultat de la maladresse sera rendue complètement impossible par la présence d'une trace d'acide sulfurique qui l'humecte encore au moment où les dernières portions d'acide nitrique sont volatilisées. »

Lassaigne [36] en décembre 1848 propose de dissoudre les matières organiques à chaud dans leur poids

d'acide sulfurique concentré, de verser dans cette dissolution après refroidissement une quantité égale d'acide nitrique concentré en excès et de faire bouillir jusqu'à volatilisation et décomposition complète de ce dernier. On étend ensuite d'eau et on filtre.

Voilà, selon nous, le moment précis où la méthode de minéralisation azoto-sulfurique a pris naissance. Mais, il nous a paru impossible de passer sous silence les remarquables travaux d'Orfila, de Flandin et Danger qui ont mis en lumière les actions différentes de l'acide nitrique et de l'acide sulfurique.

Quelques années après, en 1864, la méthode sulfonitrique devait être admirablement précisée et généralisée par le pharmacien militaire Millon [44].

Jusqu'à cette date, en effet, toutes les techniques fournies visaient à la recherche et au dosage de l'arsenic dans les matières organiques. Millon a donné un mode opératoire bien étudié et surtout très généralement applicable : « On introduit la substance divisée dans une cornue de verre tubulée où l'on a versé préalablement de l'acide sulfurique pur et concentré. L'acide ne remplit que le tiers environ de la cornue et son poids est au moins quadruple du poids de la matière à minéraliser. On chauffe doucement jusqu'à dissolution puis on fait tomber par la tubulure de la cornue à l'aide d'un entonnoir allongé de l'acide nitrique que l'on ajoute peu à peu et l'on élève encore la température. Ce premier temps a pour but de détruire les chlorures incorporés à la matière organique. Il dure une demi-heure environ. Alors, on retire le mélange de la cornue et on le verse dans une capsule

de platine que l'on chauffe jusqu'à ce qu'on arrive à une évaporation rapide de la liqueur sulfurique, laquelle a bientôt perdu son premier aspect noirâtre et prend une teinte variable du jaune orangé au rouge. A chaque addition d'acide nitrique il se fait une décoloration sensible mais par l'action de la chaleur la liqueur sulfurique reprend très vite une teinte plus foncée.

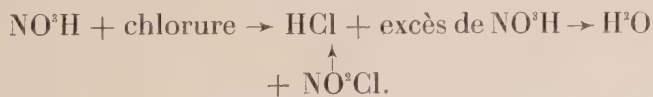
On continue à ajouter l'acide nitrique aussi longtemps que le liquide se colore et l'on obtient finalement, la matière organique étant complètement détruite, une simple dissolution de substances minérales dans un excès d'acide sulfurique que l'on achève de chasser par la chaleur. Les métaux se retrouvent intégralement dans le résidu.

Les carbonates, chlorures, bromures et iodures ainsi que les sels à acides organiques contenus dans la matière à détruire sont remplacés dans le résidu par des sulfates.

A. Gautier [22] en 1875 donne une nouvelle technique grâce à laquelle il veut éviter la formation de chlorures volatils. Il commence la destruction par l'acide nitrique. En effet :



tandis que



La matière organique est traitée à chaud par l'acide nitrique jusqu'à liqueur jaune foncé. On retire du feu

et on ajoute l'acide sulfurique (le sixième environ de l'acide nitrique). Il se produit un noircissement complet. On chauffe jusqu'à émission de vapeurs blanches de SO^2 . On verse goutte à goutte l'acide nitrique et l'on a finalement une liqueur à peine colorée en jaune. Si la matière organique est bien éliminée il ne se produit aucun bruissement par addition de quelques gouttes supplémentaires d'acide sulfurique. Si un noircissement apparaît il faut recommencer la destruction.

Pouchet [55] en janvier 1881 attaque les matières organiques avec un mélange d'acide nitrique et de bisulfate de potasse.

En 1889, Lapicque [35] a indiqué un procédé selon lequel on commence par dissoudre les matières dans l'acide sulfurique. Après refroidissement on verse quelques gouttes d'acide nitrique et on chauffe de nouveau.

On répète l'opération et l'on obtient bientôt un liquide limpide, légèrement coloré en jaune verdâtre qui ne brunit plus par chauffage. Lapicque dans les *Comptes rendus de la Société de Biologie* du 8 février 1919 a voulu rappeler aussi les origines de la méthode sulfonitrique. Il en accorde la paternité à Millon, ce qui est insuffisant, à notre sens, puisque dès 1848 on trouve la méthode Lassaigne qui est à peu de chose près celle-là même que Lapicque utilise pour ses dosages de fer dans le sang.

Neumann en 1897 [50] a donné la technique de minéralisation assez perfectionnée que nous avons étudiée au début de ce chapitre.

Nous nous devons de signaler encore la modification

de Denigès [41] en 1901 qui facilite beaucoup l'enlèvement des graisses et qui abrège l'opération. Comme Gautier, il commence à attaquer la matière organique par l'acide nitrique puis il ajoute de l'eau, porte à l'ébullition qu'il maintient une dizaine de minutes, et retire alors la capsule du feu pour la faire flotter sur de l'eau froide : les graisses remontent à la surface formant un gâteau que l'on extrait facilement. Il continue ensuite la minéralisation avec l'acide sulfurique et l'acide azotique mais il préconise l'emploi d'un agent catalytique et approuvant les observations de Villiers il conseille d'utiliser l'action accélératrice des sels de manganèse en incorporant à la substance organique quelques gouttes de solution à 1 % de permanganate de potasse, au moment où elle commence à se dissoudre dans l'acide nitrique.

Meillère [43] en 1908 utilise seulement l'acide azotique mais il en rend l'action plus énergique en employant également un sel de manganèse.

En 1911, Breteau [7] propose lui aussi l'introduction de substances activantes telles que le sulfate de cuivre, le sulfate de manganèse, et même le sulfate de mercure. Mais son procédé est quelque peu différent par ailleurs : il attaque les matières organiques à chaud par l'acide sulfurique et fait agir ensuite les vapeurs nitreuses produites par le passage de SO^2 dans NO^2H .

Whitehorn [67] en 1924 signale que l'on peut détruire l'acide nitrique par un sulfite, afin d'éviter la surchauffe.

Enfin, nous terminerons en rappelant que Mache-

bœuf [40] est revenu en 1927 sur l'avantage qu'il y a à introduire quelques gouttes de permanganate de potasse. Mais il faut, selon lui, ajouter à la fin de l'opération une quantité d'acide sulfurique correspondant exactement à la quantité de permanganate. Si l'on ne prend pas cette précaution l'acide sulfurique primitif, c'est-à-dire de la liqueur minéralisée, se combine au manganèse et à la potasse et ne déplace plus l'acide nitrique du nitrate d'ammoniaque. L'acidité devient donc insuffisante lors de la précipitation du phosphomolybdate d'ammonium. D'autre part, en ajoutant quelques gouttes d'oxalate d'ammoniaque on ramène à décoloration la liqueur qui peut rester colorée, après minéralisation, par un excès de permanganate de potasse.

Nous venons d'examiner les diverses phases chronologiques de la méthode d'incinération par voie sulfo-nitrique.

Les procédés que nous avons été amenés à décrire sont nombreux et ne diffèrent que par quelques détails opératoires.

Si le nom de Neumann doit être attaché à la technique qu'il nous a fournie on ne saurait cependant l'employer d'une manière générale pour désigner la méthode de minéralisation azoto-sulfurique dont les origines françaises sont indiscutables.

CHAPITRE V

MISE EN ŒUVRE DES MÉTHODES NEUMANN ET MACHEBŒUF POUR LE DOSAGE DU PHOSPHORE DANS LES MÉDICAMENTS PHOSPHORÉS

I. — DOSAGE DE P^2O^5 DANS UNE SOLUTION TITRÉE DE PHOSPHATE DISODIQUE.

La solution titrée a été vérifiée par la méthode au pyrophosphate de magnésie, selon la technique de Schmitz, exposée dans le *Traité de Chimie quantitative* de Treadwell.

Nous avons trouvé 1 gr. 62 $\frac{62}{100}$ de pyrophosphate de magnésie, ce qui correspond à une teneur de **1 gr. 031** d'anhydride phosphorique pour 1.000.

Nous avons opéré sur 10 centimètres cubes de cette solution et voici les résultats fournis par la méthode de Neumann et par celle de Machebœuf. Les calculs sont effectués en prenant pour le procédé Neumann, le coefficient : 0,000.507 correspondant à 1 centimètre cube de soude $\frac{N}{5}$, et pour le procédé Machebœuf le coefficient 0,000.513.

METHODE		Centimètres cubes de Soude $\frac{N}{5}$	Teneur en P^2O^5 %	Erreur %
Neumann...	Solution 1.	21,45	1 gr. 087	+ 5,43
	Solution 2.	21,30	1 gr. 079	+ 4,65
Machebœuf.	Solution 3.	20,40	1 gr. 046	+ 1,45
	Solution 4.	21,05	1 gr. 079	+ 4,65

II. — DOSAGE DE P^2O^5 DANS L'HYPOPHOSPHITE DE CHAUX.

Nous avons commencé par transformer l'hypophosphite en orthophosphate ; 1 gramme très exactement pesé d'hypophosphite a été traité par 1 centimètre cube de perhydrol exempt de phosphore, puis par 5 centimètres cubes d'acide nitrique. On chauffe. On ajoute encore 5 centimètres cubes d'acide nitrique. On maintient une légère ébullition. On verse une dernière fois de l'acide nitrique qui ne doit plus émettre par chauffage, de vapeurs nitreuses si la réaction est terminée. On dilue avec un peu d'eau, on fait bouillir. On complète à 500 centimètres cubes dans un ballon jaugé.

Chaque prise d'essai est de 5 centimètres cubes de la solution ainsi préparée.

Le chiffre théorique étant de 83,52 % de P^2O^5 , nous avons obtenu :

MÉTHODE		Centimètres cubes de Soude $\frac{N}{5}$	Teneur en P^2O^5 %	Différence par rapport au chiffre théorique
Neumann...	Solution 1.	17,10	86,69	+ 3,79 %
	Solution 2.	17,35	87,96	+ 5,31 %
Machebœuf.	Solution 3.	15,85	81,31	— 2,64 %
	Solution 4.	16,10	82,59	— 1,11 %

III. — DOSAGE DE P^2O^5 DANS LE PHOSPHATE DISODIQUE.

Solution utilisée : 0 gr. 10 de phosphate disodique pour cent.

Prise d'essai : 20 centimètres cubes de cette solution.

Chiffre théorique : **19,83** % P^2O^5 .

MÉTHODE		Centimètres cubes de Soude $\frac{N}{5}$	Teneur en P^2O^5 %	Différence par rapport au chiffre théorique.
Neumann...	Solution 1.	8,30	21,00	+ 5,90 %
	Solution 2.	8,15	20,65	+ 4,13 %
Machebœuf.	Solution 3.	7,70	19,75	— 0,40 %
	Solution 4.	7,75	19,87	+ 0,20 %

Eau : 60,4 %.

IV. — DOSAGE DE P^2O^5 DANS LE PHOSPHATE MONOCALCIQUE.

Solution utilisée : 0 gr. 10 p. 100.

Prise d'essai : 20 centimètres cubes de cette solution.

Chiffre théorique : 52,58 % P^2O^5 .

MÉTHODE		Centimètres cubes de Soude $\frac{N}{5}$	Teneur en P^2O^5 %	Différence par rapport au chiffre théorique.
Neumann. . .	Solution 1.	21,75	55,00	+ 4,60 %
	Solution 2.	22,20	56,00	+ 6,50 %
Machebœuf .	Solution 3.	20,80	53,25	+ 1,27 %
	Solution 4.	21,00	53,85	+ 2,41 %

Eau : 9,3 %.

V. — DOSAGE DE P^2O^5 DANS LE PHOSPHATE DICALCIQUE.

Solution utilisée : 0 gr. 10 de phosphate dicalcique desséché pour cent.

Prise d'essai : 20 centimètres cubes de cette solution.

Chiffre théorique : 41,27 % P^2O^5 .

MÉTHODE		Centimètres cubes de Soude $\frac{N}{5}$	Teneur en P^2O^5 %		Différence par rapport au chiffre théorique.
			produit sec.	produit brut.	
Neumann...	Solution 1.	17,55	44,45	42,89	+ 3,92 %
	Solution 2.	17,55	44,45	42,89	+ 3,92 %
	Solution 3.	17,70	44,85	43,28	+ 4,87 %
	Solution 4.	17,45	44,20	42,65	+ 3,34 %
Machebœuf.	Solution 5.	16,90	43,30	41,78	+ 1,28 %
	Solution 6.	16,75	42,95	41,43	+ 0,38 %

Eau : 3,5 %.

Les solutions 3 et 4 ont été acidifiées avec le minimum d'acide. Les résultats ont été encore satisfaisants mais il y a intérêt cependant à respecter la proportion de 1 centimètre cube d'acide sulfurique pour 10 centimètres cubes de liqueur.

VI. — DOSAGE DE P^2O^5 DANS LE PHOSPHATE TRICALCIQUE.

Solution utilisée : 0 gr. 10 pour 100.

Prise d'essai : 20 centimètres cubes.

Chiffre théorique : 45,80 % P^2O^5 .

MÉTHODE		Centimètres cubes de Soude $\frac{N}{5}$	Teneur en P^2O^5 %.	Différence par rapport au chiffre théorique.
Neumann...	Solution 1.	17,60	44,60	— 3,61 °.
	Solution 2.	17,50	44,35	— 3,16 °.
Machebœuf.	Solution 3.	16,25	41,65	— 9,06 °.
	Solution 4.	16,70	42,80	— 6,55 °.

Il semble dans ce dosage que les résultats fournis par la méthode de Neumann soient plus près du chiffre théorique que ceux donnés par la technique de Machebœuf. Cette différence s'explique sans doute par une teneur trop faible en phosphore du produit soumis à l'analyse.

VII. — DOSAGE DE P^2O^5 DANS LE GLYCÉROPHOSPHATE DE SOUDE.

Après minéralisation par voie sulfo-nitrique nous disposions d'une solution à 0 gr. 20 de glycérophosphate de soude pour cent.

Prise d'essai : 20 centimètres cubes.

Chiffre théorique : **23,20** % P^2O^5 .

MÉTHODE		Centimètres cubes de Soude $\frac{N}{5}$	Teneur en P^2O^5 %	Différence par rapport au chiffre théorique.
Neumann...	Solution 1.	18,75	23,75	+ 2,37 %
	Solution 2.	18,80	23,82	+ 2,67 %
Machebœuf.	Solution 3.	17,60	22,55	— 2,80 %
	Solution 4.	18,10	23,20	0 %

Eau : 29,2 %.

VIII. — DOSAGE DE P^2O^5 DANS LE GLYCÉROPHOSPHATE
DE CHAUX.

La solution utilisée après minéralisation contenait
0 gr. 15 de glycérophosphate de chaux pour cent.

Prise d'essai : 20 centimètres cubes.

Chiffres théoriques : de 26,78 à 31,14 % de P^2O^5 .
Nous calculerons à partir de 26,78, chiffre indiqué
par Astruc pour les glycérophosphates commerciaux.

MÉTHODE		Centimètres cubes de Soude $\frac{N}{5}$	Teneur en P^2O^5 %	Différence par rapport au chiffre théorique.
Neumann...	Solution 1.	16,95	28,63	+ 6,60 %
	Solution 2.	16,90	28,56	+ 6,64 %
Machebœuf.	Solution 3.	15,75	26,90	+ 0,44 %
	Solution 4.	15,85	27,10	+ 1,19 %

Eau : 10 %.

IX. — DOSAGE DE P^2O^5 DANS LA LÉCITHINE.

Solution utilisée : 0 gr. 50 de lécithine sont minéralisés et dissous dans 100 centimètres cubes d'eau.

Prise d'essai : 20 centimètres cubes.

Chiffre théorique : 8,79 % P^2O^5 .

MÉTHODE		Centimètres cubes de Soude $\frac{N}{5}$	Teneur en P^2O^5 %.	Différence par rapport au chiffre théorique.
Neumann...	Solution 1.	16,50	8,36	— 4,89 %
	Solution 2.	16,70	8,46	— 3,75 %
Machebœuf.	Solution 3.	15,70	7,95	— 9,55 %
	Solution 4.	15,80	8,01	— 8,87 %

La lécithine est un produit facilement altérable et assez fortement hygroscopique. Il n'est donc pas étonnant que nos résultats se trouvent inférieurs aux chiffres théoriques.

X. — DOSAGE DE P^2O^5 DANS L'ACIDE NUCLÉINIQUE.

Solution utilisée : On minéralise 0 gr. 20 d'acide nucléinique et on les dissout dans 100 centimètres cubes d'eau.

Chiffres théoriques : de 18,32 à 22,9 % de P^2O^5 .
Nous comparons nos résultats à 19 % de P^2O^5 .

MÉTHODE		Centimètres cubes de Soude $\frac{N}{5}$	Teneur en P^2O^5 %	Différence par rapport au chiffre théorique.
Neumann... Prise d'essai : 20 cc ³ .	Solution 1.	15,10	19,12	+ 0,63 %
	Solution 2.	15,30	19,37	+ 1,94 %
	Solution 3.	16,05	20,32	+ 6,94 %
	Solution 4.	15,40	19,50	+ 2,63 %
Machebœuf. Prise d'essai : 10 cc ³ .	Solution 5.	7,10	18,20	— 4,21 %
	Solution 6.	7,05	18,05	— 5,00 %

Eau : 11,2 %.

XI. — DOSAGE DE P^2O^5 DANS LA PHYTINE.

Solution utilisée : 0 gr. 10 de phytine pour 100.

Prise d'essai : 20 centimètres cubes.

Chiffre théorique : 47,66 % P^2O^5 .

MÉTHODE		Centimètres cubes de Soude $\frac{N}{5}$	Teneur en P^2O^5 %	Différence par rapport au chiffre théorique.
Neumann...	Solution 1.	17,80	45,12	— 5,32 %
	Solution 2.	18,25	46,25	— 2,95 %
Machebœuf.	Solution 3.	16,65	42,70	— 10,40 %
	Solution 4.	17,15	43,95	— 7,76 %

Le chiffre théorique que nous avons choisi, parce que donné assez souvent, paraît un peu élevé. D'ailleurs, les analyses déjà faites sur la phytine, au laboratoire de M. le Professeur A. Leulier, concordent avec les résultats que nous avons trouvés puisqu'elles fournissent un pourcentage moyen de 44,66 % de P^2O^5 .

XII. — DOSAGE DE P^2O^5 DANS LE VÉGÉPHOS.

Solution employée : On minéralise 0 gr. 10 de végéphos desséché et on dissout dans 100 centimètres cubes d'eau.

Prise d'essai : 20 centimètres cubes.

La teneur théorique moyenne du végéphos en $P^2O^5 = 33,21 \%$.

MÉTHODE		Centimètres cubes de Soude $\frac{N}{5}$	Teneur en $P^2O^5 \%$		Différence par rapport au chiffre théorique.
			produit sec.	produit brut.	
Neumann...	Solution 1.	15,30	38,75	33,67	+ 1,38 %
	Solution 2.	15,15	38,40	33,36	+ 0,45 %
	Solution 3.	16,10	40,50	35,19	+ 5,96 %
	Solution 4.	15,65	39,50	34,32	+ 3,34 %
Machebœuf.	Solution 5.	14,70	37,80	32,84	— 1,11 %
	Solution 6.	14,55	37,30	32,41	— 2,40 %

Eau : 13,1 %.

XIII. — DOSAGE DE P^2O^5 DANS LA N... (solution concentrée de glycérophosphates).

5 centimètres cubes de N... sont dilués dans de l'eau distillée. On complète à 100 centimètres cubes. On en prélève 20 centimètres cubes. On les minéralise. On étend à 200 centimètres cubes.

Chaque prise d'essai est de 20 centimètres cubes de cette dernière solution.

La teneur en phosphore annoncée par le fabricant est de 9,3 % de P^2O^5 environ (XX gouttes de N... contiennent 40 centigrammes de glycérophosphates alcalins).

MÉTHODE		Centimètres cubes de Soude $\frac{N}{5}$	Teneur en P^2O^5 %	Différence par rapport au chiffre théorique.
Neumann...	Solution 1.	19,50	9,88	+ 6,23 %
	Solution 2.	19,50	9,88	+ 6,23 %
Machebœuf.	Solution 3.	17,35	8,90	— 4,30 %
	Solution 4.	16,75	8,59	— 7,63 %

XIV. — DOSAGE DE P^2O^5 DANS LES GRANULÉS D'AL...

Poids de la prise d'essai : 1 gr. 0064.

On minéralise. On dilue à 200 centimètres cubes.
On en prend 20 centimètres cubes.

Théoriquement, d'après la formule, ce produit doit
contenir 6,50 % P^2O^5 environ.

MÉTHODE		Centimètres cubes de Soude $\frac{N}{5}$	Teneur en P^2O^5 %	Différence par rapport au chiffre théorique.
Neumann...	Solution 1.	14,30	7,20	+ 10,76 %
	Solution 2.	14,50	7,29	+ 12,15 %
Machebœuf	Solution 3.	13,10	6,72	+ 3,38 %
	Solution 4.	12,50	6,41	— 1,38 %

XV. — DOSAGE DE P^2O^5 DANS LES GRANULÉS DE N...

Poids de la prise d'essai : 2 gr. 553.

On minéralise. On dilue à 100 centimètres cubes.

On en prend 20 centimètres cubes.

Théoriquement, selon la composition indiquée, ce produit doit renfermer : 6 grammes de glycérophosphate de chaux pour 100 grammes, soit **1 gr. 72** de P^2O^5 %.

MÉTHODE		Centimètres cubes de Soude $\frac{N}{5}$	Teneur en P^2O^5 %	Différence par rapport au chiffre théorique.
Neumann...	Solution 1.	18,50	1,83	+ 6,39 %
	Solution 2.	18,15	1,80	+ 4,65 %
Machebœuf.	Solution 3.	16,35	1,64	— 4,65 %
	Solution 4.	16,20	1,62	— 5,81 %

CONCLUSIONS

Nous avons une fois de plus précisé l'origine française de la méthode azoto-sulfurique préconisée par tant d'auteurs pour la minéralisation des produits organiques.

Nous avons étudié l'emploi de semi-micro-méthodes pour l'évaluation du phosphore contenu dans divers médicaments minéraux ou organiques.

Règle générale, elles fournissent des résultats satisfaisants et les erreurs sont acceptables, du moins lorsqu'il s'agit de produits ayant une composition bien définie.

Les erreurs s'élèvent parfois aux environs de 10 % lorsque l'on opère sur des corps ou préparations complexes, comme la lécithine ou les granulés, dont la composition est variable.

La méthode de Machebœuf donne le plus souvent des erreurs par défaut, ce qui est normal, alors que la méthode de Neumann conduit à des chiffres trop élevés.

Au total, il y a un avantage réel à se servir de ces méthodes qui permettent au moins quatre dosages sur la même prise d'essai.

Le Président de Thèse :

A. LEULIER.

VU :

Le Doyen,

JEAN LÉPINE.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Lyon, le 31 octobre 1930,

POUR LE RECTEUR :

Le Doyen délégué,

V. GRIGNARD.

BIBLIOGRAPHIE

1. BALAREW. *Zeit. Anorg. Ch.*, t. CXVII, p. 91 à 102. Dosage de l'acide phosphorique à l'état de pyrophosphate de magnésie.
2. BAUMANN. *Bull. Soc. Chim.*, novembre 1924, p. 1803.
3. BAXTER. *Amer. Chem. Journ.*, t. XXVIII, p. 296.
4. BELL et DOISY. *Journ. Bio. Chem.*, 1920, t. XLIV, p. 55 à 67, et *Bull. Soc. Chim.*, 1921, t. XXX, p. 659.
5. BLAIR. *Analysis of iron and steel*, p. 104.
6. BLOOR (W. R.). *Bull. Soc. Chim. Bio.*, 1921, t. III, p. 451 et suivantes.
7. BRETEAU. *Bull. Soc. Chim.*, 1911, t. IV, p. 615.
8. CLARENS. *Annales de chimie analytique*, 1913, p. 241 : Dosage de NH^3 du phosphomolybdate d'ammonium.
— *C. R. Ac. Sc.*, 1918, p. 259 : Sur la composition du phosphomolybdate d'ammonium.
9. Codex.
10. COPAUX. *C. R. Ac. Sc.*, 17 octobre 1921, p. 656.
11. DENIGÈS. *C. R. Ac. Sc.*, 26 octobre 1920, et *C. R. Soc. Bio.*, 1921, p. 875 : Sur le céruleo-molybdie.
— *Précis de chimie analytique*, p. 60 : Dosage du phosphore par les réactifs alcaloïdo-molybdiques.
— *Bull. Soc. Ph. Bordeaux*, 1901, p. 227 : Destruction des matières organiques.
12. DESBOURDEAUX (L.). *Bull. Sciences pharmacologiques*, 1920, p. 307 : Sur le dosage du phosphore à l'état de phosphate triargentique. *Idem*, p. 207.

13. EGGERTZ. *Journ. f. practk Chem.*, t. LXXIX, p. 496.
14. ELEK. *Bull. Soc. Chim.*, 1928, p. XLIV, p. 1035.
15. EMBDEN, JAVILLIER, DE SAINT-RAT. *Bull. Soc. Chim. Bio.*, 1928, t. X, p. 342 à 354.
16. EMMERTON. In *Fresenius*, p. 484. Carnot, *Traité d'analyse*, t. II.
17. ENSELME (M^{me} et M.). *Bull. Soc. Chim. Bio.*, 1927, t. IX, p. 1017 : Contribution à l'étude des formes organiques du phosphore dans les néoplasmes.
18. FALK et SUGIURA. *Journ. of Amer. Ch. Soc.*, 1915, t. XXXVII, p. 1507.
19. FILHOL. In *Traité de Toxicologie*. Orfila, t. I, 1852.
20. FISKE et SUBBAROW. *Journ. of Bio. Ch.*, 1925, t. LXVI, p. 375, ou *Bull. Soc. Chim. Bio.*, 1929, t. XI, p. 677, note 1.
21. FLANDIN. *Traité des poisons*, t. I, 1846.
22. GAUTIER (A.). In *Traité de Ch. toxicologique*, Kohn-Abrest.
23. GILLOT (D^r A.). *Contribution à l'histoire des composés organiques du phosphore*. Thèse Fac. de Médecine Paris, 1903.
24. GENEUIL. Thèse Fac. Ph. Bordeaux, 1903.
25. GREGERSEN (J. P.). *Zeitschr. für Physiolog. Ch.*, t. LIII, p. 453 à 463, ou *Bull. Soc. Chim. Bio.*, 1921, t. III, p. 164.
26. GRÉGOIRE (A.). *Bull. Soc. Chim.*, 1920, t. XXVII, p. 879.
27. HEIDENHAÏM. *Annual reports of the progress of Chemistry*, 1918.
28. HEUBNER. *Bio. Chem. Zeitschr.*, 1914, t. LXIV, p. 393.
- 28 bis. HILLEBRAND (W. F.) et LUNDELL (G. F. F.). *Amer. Ch. Soc.*, décembre 1920, t. XLII, p. 2609 à 2615.
29. HINGLAIS (M^{me}). *Bull. Soc. Chim. Bio.*, 1927, t. IX, p. 540.
30. IVERSEN. *Bull. Soc. Chim.*, 1921, t. XXX, p. 1112.
31. JAVILLIER-DJELATIDES. *Bull. Soc. Chim. Bio.*, 1928, t. X, p. 342 à 354.

32. JONES et PERKINS. *Journ. Bio. Chem.*, 1923, t. LV, p. 343 à 351.
33. KLEINMANN (Hans). *Bio. Chem. Zeitschr.*, 1919, t. IC : Ueber die Bestimmung der Phosphorsaure, I, II, III, IV, V, VI.
34. KOHN-ABREST. *Traité de Chim. toxicologique*, 1924, t. I.
35. LAPICQUE. *C. R. hebdomadaires Soc. Bio.*, 8 février 1919, p. 93.
36. LASSAIGNE. In *Traité de Toxicologie*, Orfila, 1852.
37. LEMELAND. *Bull. Soc. Chim. Bio.*, 1921, t. III, p. 156, et *Bull. Soc. Chim. Bio.*, 1923, t. VII, p. 110.
38. LEULIER (A.), CROLAS et MOREAU. *Précis de Pharmacie chimique*.
— *Application de la formol-titration au dosage de l'acide phosphorique précipité à l'état de phosphomolybdate d'ammonium*.
39. LORENZ. *Landwirtsch Versuchstationem*, t. LV, p. 183.
40. MACHEBŒUF. *Bull. Soc. Chim. Bio.*, 1926, t. VIII, p. 464 à 468 : Méthode permettant le dosage exact du phosphore dans de petites quantités de sang.
— *Bull. Soc. Chim. Bio.*, 1927, t. VI, p. 797 : Essai de perfectionnement de la destruction des substances organiques.
41. MANCEAU (P.). *Contribution à l'étude de l'anesthésie générale*. Thèse pharmacien supérieur, Lyon, 1925.
42. MAUERMANN. *Fresenius*, 8^e édition française, p. 485.
43. MEILLÈRE. *Bull. Soc. Ph.*, 1908, t. XV.
44. MILLON. *C. R. Ac. Sc.*, 1864, t. LIX, p. 195.
45. MOLINARI. *Journ. de Ph. et de Chimie*, t. XVIII, série 2, p. 184.
46. MONTHULÉ. *Presse médicale*, 1902, d'après Kohn-Abrest : *Traité de chimie toxicologique*.
47. MOREAU. *Minéralisation avant le dosage des liquides phosphorés par la poudre nitratée*. Thèse Fac. Médecine Lyon, 1901.

48. MOREL (A.). *Précis de Technique chimique*, 1909, p. 183 à 185.
49. MOUSSERON. *Sur quelques applications du micro-dosage de l'ammoniaque*. Thèse Fac. Montpellier, 1927.
50. NEUMANN (A.). *Arch. für Anat. und Physiol.*, 1905 : Minéralisation par le procédé azoto-sulfurique, p. 208 à 211; — Détermination alcalimétrique de l'acide phosphorique, p. 213 à 215.
51. ORFILA. *Traité de Toxicologie*, t. I, 1852.
52. PEMBERTON. *Journal de Ph. et de Chimie*, t. XXX, série 5, p. 43.
53. PISANI. *Journal de Ph. et de Chimie*, t. VII, 1883, série 5, p. 538.
54. POSTERNACK. *Bull. Soc. Chim. Bio.*, 1920, t. XXVII, p. 507 à 518 : Sur le dosage de petites quantités d'acide phosphorique à l'état de phosphomolybdate de baryum en présence et en l'absence de phosphore en combinaison organique.
55. POUCHET. *Traité de Chimie toxicologique*, d'après Kohn-Abrest.
56. POUGET et CHOUCHEK. *Annales de Chimie analytique*, 1909, p. 125, et *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1909, t. V, p. 104.
57. RAQUET (M.-D.). *Journ. de Ph. et de Chimie*, 1923, t. XXVIII, pp. 89 et 90.
58. RAPER. *Bio. Chem. Journ.*, vol. 8, 1914, p. 649 à 655 : Dosage gravimétrique du phosphore à l'état de phosphomolybdate de Ph.
59. RICHTERS (E.). *Zeitschr. für Analyt. Chem.*, X, 469, d'après Fresenius.
60. ROCHE. *Bull. Soc. Chim. Bio.*, 1928, t. X, p. 1061 à 1078.
61. TAYLOR et MILLER. *Journ. Bio. Chem.*, 1914, t. XVIII, p. 215.
62. TISDALL. *Bull. Soc. Chim.*, 1922, t. XXXII, p. 529.
63. THORNTON (W. M.), ELDERDICE (H. C.). *Amer. Ch. Soc.*, 45, 1923, t. I, p. 668.

64. TREADWELL, Marcel BOLL. *Analyse quantitative*, 3^e édition.
 65. VILA. *C. R. Ac.*, 1923, t. CLXXVII, p. 1219 à 1221.
 66. VILLIERS. *Bull. Soc. Chim.*, t. XVII, p. 675, d'après Kohn-Abrest : *Traité de Chimie toxicologique*.
 67. WHITEHORN (J. C.). *Journ. Bio. Chem.*, 1924, t. LXII, p. 133 à 138.
 68. WORTMANN. *Journ. Ph. Chim.*, 1918, 7^e série, t. XVII, p. 113.
 69. Woy. D'après *Traité de Chimie quantitative* de Barral, t. II, p. 485.
-

TABLE DES MATIÈRES

	Pages.
AVANT-PROPOS.....	9
INTRODUCTION	11
CHAPITRE I. — Les principaux médicaments phosphorés..	13
CHAPITRE II. — Les méthodes de dosage du phosphore à partir des phosphates ammoniaco-magnésiens et du phosphomolybdate d'ammonium ou d'alcaloïde.....	29
CHAPITRE III. — La méthode de Neumann. La technique de Machebœuf.....	45
CHAPITRE IV. — La minéralisation sulfo-nitrique selon Neumann :	
1. Exposé de la méthode	55
2. Historique.....	60
CHAPITRE V. — Mise en œuvre des méthodes Neumann et Machebœuf pour le dosage du phosphore dans les médicaments phosphorés.....	69
CONCLUSIONS.....	85
BIBLIOGRAPHIE.....	87

